

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lefid 10mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο .
Lefid 20mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο.
Lefid 100mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 10mg, 20mg και 100 mg λεφλουνομίδης.

Έκδοχα:

Κάθε δισκίο των 10mg περιέχει 19.20 mg λακτόζης μονοϋδρικής
Κάθε δισκίο των 20mg περιέχει 38.40 mg λακτόζης μονοϋδρικής
Κάθε δισκίο των 100mg περιέχει 192.00 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Δισκίο 10mg; Λευκό στρογγυλό αμφίκυρτο.

Δισκίο 20mg; Κίτρινο στρογγυλό αμφίκυρτο, στη μία πλευρά του φέρει το χαραγή

Δισκίο 100mg; Λευκό επιμήκη αμφίκυρτο, στη μία πλευρά του φέρει το χαραγή.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η λεφλουνομίδα ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με:

³⁵₁₇ οξεία ρευματοειδή αρθρίτιδα ως «αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου» (DMARD)

³⁵₁₇ οξεία ψωριασική αρθρίτιδα.

Πρόσφατη ή ταυτόχρονη θεραπεία με ηπατοτοξικά ή **μυελοτοξικά** αντιρευματικά φάρμακα τροποποιητικά της νόσου (DMARDs) (π.χ. μεθοτρεξάτη) μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Γι' αυτό, **πριν την έναρξη** της θεραπείας με λεφλουνομίδα θα πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη η **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:

³⁵₁₇ πριν από την έναρξη της λεφλουνομίδης,

³⁵₁₇ κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και
³⁵₁₇ στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

³⁵₁₇ Στην ρευματοειδή αρθρίτιδα :η θεραπεία με λεφλουνομίδη αρχίζει με 100 mg ως δόση φόρτισης , εφάπαξ ημερησίως για 3 ημέρες. Παράλειψη της δόσης φόρτισης πιθανόν να μειώσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφος 5.1)

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

³⁵₁₇ Στην ψωριασική αρθρίτιδα: η θεραπεία με λεφλουνομίδη αρχίζει συνήθως με

100mg ως δόση φόρτισης, εφάπαξ ημερησίως για 3 ημέρες

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 20mg 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 δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Χορήγηση

Τα δισκία Lefid θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, με επαρκή ποσότητα υγρών. Το ποσοστό απορρόφησης της λεφλουνομίδης δεν επηρεάζεται αν ληφθεί με την τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

³⁵₁₇ Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (ειδικότερα προηγούμενο σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα) ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

³⁵₁₇ Ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

³⁵₁₇ Ασθενείς με βαριάς μορφής καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, π.χ. AIDS.

³⁵₁₇ Ασθενείς με σημαντικά διαταραγμένη λειτουργία του μυελού των οστών ή σημαντική αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοκυτοπενία που οφείλεται σε διαφορετικά αίτια από τη ρευματοειδή ή την ψωριασική αρθρίτιδα.

³⁵₁₇ Ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

³⁵₁₇ Ασθενείς με μέτριας έως σοβαρής μορφής νεφρική ανεπάρκεια, επειδή δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

³⁵₁₇ Ασθενείς με βαριάς μορφής υποπρωτεϊναιμία, π.χ. σε νεφρωσικό σύνδρομο.

³⁵₁₇ 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.

³⁵₁₇ Γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με ηπατοτοξικά ή **μυελοτοξικά** 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, **μυελοτοξικότητα** 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 **αποβληθεί** 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 κυήσεως 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 Lefid 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 θρομβοκυτοπενία 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 Lefid 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 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 (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 **μυελοτοξικότητα**), δεν συνιστάται συνδυασμός με άλλο DMARD (αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου) (π.χ. μεθοτρεξάτη).

Συνιστάται προσοχή όταν η λεφλουνομίδη συγχορηγείται με άλλα φάρμακα, εκτός από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2C9, όπως είναι η φαινυτοΐνη, η βαρφαρίνη, η φαινπροκουμόνη και η τολβουταμίδη.

Μετάταξη σε άλλα φάρμακα

Αφού η λεφλουνομίδη 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 **μυελοτοξικά** φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μεθοτρεξάτη) μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση των ανεπιθυμητών ενεργειών. Γι' αυτό η έναρξη της θεραπείας με λεφλουνομίδη θα πρέπει να ληφθεί προσεκτικά υπόψη σε συνδυασμό με την αναλογία όφελους/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 αντιμετώπισθηκαν θεραπευτικά με λεφλουνομίδη αναφέρθηκαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου Stevens Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση. Μόλις γίνουν αντιληπτές δερματικές αντιδράσεις ή/και αντιδράσεις των βλεννογόνων οι οποίες δημιουργούν την υποψία για τέτοιες σοβαρές αντιδράσεις τότε το Lefid 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 λεφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.3).

Λοιμώξεις

Είναι γνωστό ότι φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες - όπως η λεφλουνομίδη - 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 πρῶιμη και πιο εντατική αγωγή. Στην περίπτωση που παρουσιαστούν μη ελεγχόμενες λοιμώξεις βαριάς μορφής, ίσως κριθεί απαραίητο να διακοπεί η θεραπεία με λεφλουνομίδη 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.

Ασθενείς με θετική αντίδραση φυμαίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά εξαιτίας του κινδύνου ενεργοποίησης της φυματίωσης.

Αντιδράσεις από το αναπνευστικό

Διάμεση πνευμονοπάθεια αναφέρθηκε κατά τη θεραπεία με λεφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Η διάμεση πνευμονοπάθεια είναι ενδεχομένως μια θανατηφόρα διαταραχή, η οποία μπορεί να προκύψει σε οξεία φάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό, όπως βήχας και δύσπνοια, μπορεί να είναι αιτία για διακοπή της θεραπείας και για περαιτέρω διερεύνηση, όπου ενδείκνυται.

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 **ανδρικό παράγοντα**. 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 **ανδρικό παράγοντα**. 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 Lefid περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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 **μυελοτοξικά** φάρμακα ή όταν ακολουθεί η αγωγή με λεφλουνομίδη χωρίς περίοδο έκπλυσης από αυτά τα φάρμακα (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.

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 φαρμάκων 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 φαρμάκων 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).

Συνιστάται στους ασθενείς που λαμβάνουν λεφλουνομίδη να μην λαμβάνουν χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα σε κόνη 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 του **εντεροηπατικού κύκλου** ή/και μέσω γαστρεντερικής διαπίδωσης του A771726.

Εφόσον ο ασθενής λαμβάνει ήδη μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) ή/και κορτικοστεροειδή, η χορήγησή τους μπορεί να συνεχισθεί και μετά την έναρξη της αγωγής με λεφλουνομίδη.

Τα ένζυμα τα οποία συμμετέχουν στο μεταβολισμό της λεφλουνομίδης και των μεταβολιτών της δεν είναι ακριβώς γνωστά. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης *in vivo* με σιμετιδίνη (μη ειδικός αποκλειστής του κυτοχρώματος P450) εντοπίστηκε έλλειψη σημαντικής αλληλεπίδρασης. Μετά από συγχορήγηση εφάπαξ δόσης λεφλουνομίδης σε άτομα που ελάμβανον 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.

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι ο A771726 αναστέλλει τη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450C9 (CYP2C9). Σε κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκαν προβλήματα ως προς την ασφάλεια κατά τη συγχορήγηση λεφλουνομίδης με NSAIDs που μεταβολίζονται από το CYP2C9. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση λεφλουνομίδης με φάρμακα άλλα,

εκτός από NSAIDs, τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2C9 όπως είναι η φαινυτοΐνη, η βαρφαρίνη, η φαινυπροκουμόνη και η τολβουταμίδη.

Σε μια μελέτη όπου συγχρηγήθηκε η λεφλουνομίδη με κάποιο τριφασικό, από του στόματος χορηγούμενο, αντισυλληπτικό χάπι, το οποίο περιείχε 30 μg αιθυνολοιστραδιόλης σε υγιείς εθελόντριες δεν παρατηρήθηκε μείωση της αντισυλληπτικής δράσης και η φαρμακοκινητική του A771726 ήταν εντός των αναμενόμενων ορίων.

Εμβολιασμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των εμβολιασμών κατά την αγωγή με λεφλουνομίδη. Παρ' όλα αυτά δεν συνιστάται εμβολιασμός με ζώντα εξασθετισμένα εμβόλια. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μακρά ημιπερίοδος ζωής της λεφλουνομιδής, όταν μετά τη διακοπή του Lefid προβλέπεται η χορήγηση ενός ζώντος εξασθετισμένου εμβολίου.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν υπόνοιες ότι ο ενεργός μεταβολίτης της λεφλουνομιδής, A771726 προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Το Lefid 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 μείζονων 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:

³⁵₁₇ χορηγούνται 8 g χολεστουραμίνης 3 φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα 11 ημερών,

³⁵₁₇ 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 χολεστουραμίνη όσο και ο ενεργοποιημένος άνθρακας σε κόνη 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 χολεστουραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα σε κόνη. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληψης.

Γαλουχία

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.

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

Οι πιο συχνά αναφεόμενες 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 γάμα-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 λεφλουνομίδα 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 G/l)

Όχι συχνές: αναιμία, ελαφρά θρομβοπενία (αιμοπετάλια < 100 G/l)

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

Πολύ σπάνιες: ακοκκιοκυτταραιμία

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 CK

Όχι συχνές: υποκαλιαιμία, υπερλιπιδαιμία, υποφωσφοραιμία

Σπάνιες: αυξημένη LDH

Μη γνωστές: υποουριχαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: άγχος

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: παραισθησία, κεφαλαλγία, ζάλη

Πολύ σπάνιες: 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 (συμπεριλαμβανόμενης της διάμεσης πνευμονίτιδας), η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: 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 (συμπεριλαμβανόμενου του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος), κνησμός, ξηροδερμία

Όχι συχνές: κνίδωση

Πολύ σπάνιες: τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα

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

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπήρξαν αναφορές χρόνιας υπέρβασης της δοσολογίας σε ασθενείς που έλαβαν λεφλουνομίδη 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 χολεστουραμίνη ή άνθρακας προκειμένου να επιταχυνθεί η αποβολή. Όταν χορηγήθηκε από του στόματος χολεστουραμίνη 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 λεφλουνομίδα είναι ένας αντιρευματικός παράγοντας, τροποποιητικός της νόσου με ιδιότητες ανασταλτικές του πολλαπλασιασμού.

Φαρμακολογία σε ζώα

Η λεφλουνομίδα είναι δραστική σε μοντέλα πειραματόζων 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 πειραματόζων με αυτοάνοσο νόσο, όταν χορηγήθηκε η λεφλουνομίδα κατά την πρώιμη 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.

Τρόπος δράσης

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

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Σε 4 ελεγχόμενες μελέτες (1 φάσης II και 3 φάσης III) παρουσιάστηκε η αποτελεσματικότητα της λεφλουνομίδης 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). διάρκεια της αγωγής ήταν 6 μήνες. 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 φολικού 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 φολικού οξέος 2 φορές ημερησίως. Η διάρκεια αγωγής ήταν 12 μήνες. Η λεφλουνομίδα 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 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 λεφλουνομίδα 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 λεφλουνομίδα 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 3-6 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.

Παιδιατρική

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 της λεφλουνομίδης 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 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 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 20mg είτε 100mg 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 ομάδες έλαβαν 20mg 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 100mg 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 Lefid.

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 λεφλουνομίδα 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 τολβουταμίδα ενώ το αδέσμευτο κλάσμα αυτών των φαρμάκων αυξήθηκε 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.

Μεταβολισμός

Η λεφλουνομίδη μεταβολίζεται σε ένα κυρίαρχο (A771726) και σε πολλούς μικρότερης σημασίας μεταβολίτες συμπεριλαμβανόμενου του TFMA (4-τριφλουορομεθυλανιλίνη). Η μεταβολική βιομετατροπή της λεφλουνομίδης σε A 771726 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 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.

Φαρμακοκινητική σε νεφρική ανεπάρκεια

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 φαρμάκου με το διάλυμα αιμοκάθαρσης.

Φαρμακοκινητική σε ηπατική ανεπάρκεια

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.

Φαρμακοκινητική στην Παιδιατρική

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).

Φαρμακοκινητική σε ηλικιωμένους

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 σωματία του Heinz και/ή σωματία 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-τριφλουορομεθυλανιλίνη) προκάλεσε ρήξη ή θράυση των χρωμωσωμάτων 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, δοσοεξαρτώμενη, 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 πειραματοζώων.

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: cellulose microcrystalline, lactose monohydrate, maize starch 1500, povidone, crospovidone, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate.

Επικάλυψη

Δισκία 10mg: titanium dioxide (E171), lactose monohydrate, hpmc 2910/hypromellose 15cP, macrogol/PEG400, HPMC 2910/ Hypromellose 3cP, HPMC/ Hypromellose 50Cp

Δισκία 20mg: hypromellose 15cP, titanium dioxide (E171), PEG 6000, talc, iron oxide yellow (E172)

Δισκία 100mg: titanium dioxide (E171), lactose monohydrate, hypromellose 15cP, PEG 4000, Hypromellose 3cP, Hypromellose 50cP

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

Δισκία των 10mg και 20mg :

Φιαλίδιο: Φιαλίδιο από HDPE, με βιδωτό πώμα με ενσωματωμένο περιέκτη με ξηραντικό υλικό, που περιέχει είτε 30, είτε 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Δισκία των 100mg:

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμιά ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LIBYTEC ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Λ. ΒΟΥΛΙΑΓΜΕΝΗΣ 24, 167 77 ΕΛΛΗΝΙΚΟ

8. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Lefid 20mg, 10mg και 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Λεφλουνομίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών προτού αρχίσετε να παίρνετε το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο συμπληρώθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμη και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Lefid και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Lefid
3. Πώς να πάρετε το Lefid
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Lefid
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ LEFID ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Lefid ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων τα οποία ονομάζονται αντιρευματικά φάρμακα.

Το Lefid 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 ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ LEFID

Μην πάρετε το Lefid

- 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 κάποιο άλλο από τα συστατικά του Lefid,
- 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** ή θηλάζετε.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Lefid

- αν ποτέ έχετε νοσήσει από **φυματίωση** ή **διάμεση πνευμονοπάθεια** (ασθένεια του πνεύμονα).
- αν είστε **άνδρας** και επιθυμείτε να γίνετε πατέρας .Επειδή δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το Lefid περνάει στο σπέρμα, πρέπει να χρησιμοποιούνται αξιόπιστα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Lefid. Οι άνδρες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να επικοινωνήσουν με το γιατρό τους ο οποίος θα τους συμβουλεύσει να σταματήσουν να λαμβάνουν το Lefid και να πάρουν κάποια φάρμακα προκειμένου να απομακρύνουν το Lefid γρήγορα και επαρκώς από τον οργανισμό τους. Θα χρειαστεί τότε να γίνει μια εξέταση αίματος για να επιβεβαιωθεί ότι το Lefid έχει απομακρυνθεί ικανοποιητικά από τον οργανισμό σας και στη συνέχεια θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον άλλους 3 μήνες πριν προσπαθήσει να γίνει κάποιος πατέρας.

Το Lefid μπορεί να προκαλέσει περιστασιακά κάποια προβλήματα με το αίμα, το συκώτι ή τους πνεύμονές σας. Ακόμα πιθανόν να προκαλέσει κάποιες σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις ή να αυξήσει την πιθανότητα μιας σοβαρής λοίμωξης. Για περισσότερες πληροφορίες πάνω σε αυτά, παρακαλείστε να διαβάσετε την παράγραφο 4 (Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

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

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

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με 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,
- **ένα φάρμακο που ονομάζεται χολεστυραμίνη (χρησιμοποιείται για να μειώσει την υψηλή χοληστερόλη) ή ενεργοποιημένο άνθρακα** γιατί αυτά τα φάρμακα μπορούν να μειώσουν την ποσότητα του Lefid που απορροφάται από τον οργανισμό,
- **φαινοτοΐνη** (χρησιμοποιείται για την θεραπεία της επιληψίας), **βαρφαρίνη** ή **φαινοπροκουμόνη** (χρησιμοποιούνται για να μειώσουν την πηκτικότητα του αίματος) ή **τολβουταμίδη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2), γιατί αυτά τα φάρμακα πιθανώς να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών,

Αν ήδη παίρνετε κάποιο μη στεροειδές **αντιφλεγμονώδες** φάρμακο (NSAID) και/ή

κορτικοστεροειδή, μπορείτε να συνεχίσετε να τα παίρνετε μετά την έναρξη της θεραπείας με Lefid.

Εμβολιασμοί

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

Λήψη του Lefid με τροφές και ποτά

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

Κύηση και θηλασμός

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

Ενημερώστε το γιατρό σας αν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος μετά τη διακοπή του Lefid, γιατί πρέπει να βεβαιωθείτε ότι κάθε ίχνος του Lefid 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 Lefid από τον οργανισμό σας.

Σε οποιαδήποτε περίπτωση, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με εξέταση αίματος ότι το Lefid απομακρύνθηκε ικανοποιητικά από τον οργανισμό σας και στη συνέχεια θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον ακόμη 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 Lefid 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 επιταχυνθεί η απομάκρυνση του Lefid από τον οργανισμό, καθώς με αυτό τον τρόπο μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος για το μωρό σας.

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

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

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

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Lefid

Το Lefid 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. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ LEFID

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

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

³⁵₁₇ Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα: 10 ή 20 mg Lefid μία φορά ημερησίως, ανάλογα με τη βαρύτητα της ασθένειας.

³⁵₁₇ Για την ψωριασική αρθρίτιδα: 20 mg Lefid μία φορά ημερησίως.

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με πολύ νερό.

Μπορεί να περάσουν περίπου 4 εβδομάδες ή και περισσότερο μέχρι να 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 Lefid για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lefid από την κανονική

Αν πήρατε περισσότερο Lefid 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 Lefid

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 ή το φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

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

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

- 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).

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

- **ωχρότητα, κόπωση, ή μελανιές**, γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν διαταραχές του αίματος που προκαλείται από την διαταραχή 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

Lefid μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα σοβαρής λοιμώξεως, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή,

- **βήχα ή δυσκολία στην αναπνοή**, γιατί αυτά μπορεί να υποδηλώνουν φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν 1 έως 10 ασθενείς στους 100)

- 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 (παραισθησία),
- ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης,
- 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).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν 1 έως 10 ασθενείς στους 1.000)

- 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 (επηρεάζουν 1 έως 10 ασθενείς στους 10.000)

- 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 (επηρεάζουν λιγότερους από 1 ασθενή στους 10.000)

- έντονη μείωση ορισμένων λευκοκυττάρων (ακοκκιοκυτταραιμία),
- σοβαρές και ενδεχομένως βαριάς μορφής αλλεργικές αντιδράσεις,
- φλεγμονή μικρών αγγείων (αγγειίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της δερματικής νεκρωτικής αγγειίτιδας),
- προβλήματα στα νεύρα των άνω και κάτω άκρων (περιφερική νευροπάθεια),
- 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 και ανδρική στειρότητα (η οποία είναι αναστρέψιμη μόλις διακοπεί η αγωγή με το Lefid) μπορεί να παρουσιαστούν με άγνωστη συχνότητα.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ LEFID

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται το Lefid μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Lefid

Η δραστική ουσία είναι η λεφλουνομίδη. Κάθε δισκίο περιέχει 10mg, 20mg και 100 mg λεφλουνομίδης

Τα άλλα συστατικά είναι:

Δισκία 10mg: titanium dioxide (E171), lactose monohydrate, hpmc 2910/hypromellose 15cP, macrogol/PEG400, HPMC 2910/ Hypromellose 3cP, HPMC/ Hypromellose 50cP

Δισκία 20mg: hypromellose 15cP, titanium dioxide (E171), PEG 6000, talc, iron oxide yellow (E172)

Δισκία 100mg: titanium dioxide (E171), lactose monohydrate, hypromellose 15cP, PEG 4000, Hypromellose 3cP, Hypromellose 50cP

Εμφάνιση του Lefid και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα Lefid 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά στρογγυλά, αμφίκυρτα.

Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε φιαλίδιο από HDPE, με βιδωτό πώμα με ενσωματωμένο περιέκτη με ξηραντικό υλικό, που περιέχει είτε 30, είτε 100 δισκία.

Τα Lefid 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κίτρινα στρογγυλά, αμφίκυρτα με χαραγή στη μία πλευρά .

Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε φιαλίδιο από HDPE, με βιδωτό πώμα με ενσωματωμένο περιέκτη με ξηραντικό υλικό, που περιέχει είτε 30, είτε 100 δισκία

Τα Lefid 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά επιμήκη, αμφίκυρτα με χαραγή στη μία πλευρά.

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
LIBYTEC ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Λ. Βουλιαγμένης 24, 167 77 Αθήνα

Παρασκευαστής:
ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ
Δερβενακίων 6, 153 51 Παλλήνη

PHARMATHEN INTERNATIONAL
ΒΙΟ.ΠΑ ΣΑΠΩΝ, ΡΟΔΟΠΗ

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις