

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEFUMİX 20 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir film tablet;

Leflunomid 20 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz Monohidrat 67,00 mg

Laktoz Anhidrus 66,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Sarı, üçgen şeklinde, bikonveks film tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LEFUMİX, aşağıdaki endikasyonlarda erişkin hastaların tedavisinde "hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç" (DMARD) olarak endikedir.

• Sulfasalazin veya metotreksat ile kontrol altına alınamayan veya bu ilaçları tolere edemeyen veya bu ilaçların kullanımının kontrendike olduğu aktif romatoid artrit ve yine sulfosalazin veya metotreksat ile kontrol altına alınamayan veya bu ilaçları tolere edemeyen veya bu ilaçların kullanımının kontrendike olduğu aktif psöriyatik artrit tedavisinde endikedir.

Hepatotoksik ya da hematotoksik DMARD'larla (örn. metotreksat) yapılan yakın tarihli veya eş zamanlı tedaviler ciddi yan etki riskinde artışla sonuçlanabilir; bu nedenle LEFUMİX tedavisine başlanırken yarar/risk oranı göz önüne alınarak dikkatle değerlendirilmelidir.

Bunun yanı sıra, LEFUMİX' ten diğer bir DMARD'a geçerken ilacın organizmadan arınma (wash-out) prosedürünün izlenmemesi, bu değişiklikten uzun bir süre sonra dahi ciddi yan etki riskini artırabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Bu ürün romatoid artrit ve psöriatik artrit tedavisinde deneyimli uzmanlar tarafından reçete edilmelidir.

Terapötik etki genel olarak 4 ila 6 hafta sonra başlar ve 4-6 aylık bir süreye kadar daha da artabilir.

LEFUMİX tedavisine başlamadan önce,

- Tedavinin ilk 6 ayı boyunca 2 haftada bir ve
- Daha sonra da 8 haftada bir (bölüm 4.4'e de bakınız),
- Alanin aminotransferaz (ALT) (veya serum glutamopiruvat transferaz (SGPT)) ile birlikte lökosit formülü ve trombosit de dahil olmak üzere tam kan sayımı yapılmalıdır.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

LEFUMİX tedavisine 3 gün süreyle günde bir kez 100 mg'lık bir yükleme dozu ile başlanır.

- Önerilen idame dozu, romatoid artrit için günde bir kez 10 mg ila 20 mg leflunomidir. Hastalar, hastalığın şiddetine (aktivitesine) göre, 10 mg veya 20 mg leflunomid ile başlayabilirler.

Psöriatik artritli hastalar için önerilen idame dozu günde bir kez 20 mg'dır (bkz. bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

LEFUMİX tabletler yeterli sıvı ile ve bütün olarak yutulmalıdır. Yemekle birlikte kullanım LEFUMİX emilimini etkilemez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

ALT (SGPT), tedaviye başlamadan önce ve tedavinin ilk 6 ayı boyunca (2 haftada bir) tam kan sayımı ile aynı sıklıkta ve daha sonra her 8 haftada bir kontrol edilmelidir.

Normal sınırların 2-3 kat üzerinde ALT (SGPT) yükselmeleri için, dozun 20 mg'dan 10 mg'a indirilmesi düşünülebilir. ALT (SGPT) düzeyleri haftalık olarak izlenmeli; eğer normal sınırların 2 katının üzerinde yükselmeler devam ederse veya normal limitin 3 kat üzerinde ALT yükselmeleri mevcutsa, leflunomid kesilmeli ve arınma işlemleri başlatılmalıdır.

Leflunomid tedavisini takiben karaciğer enzimleri normale dönene kadar enzimlerin izlenmesi önerilmektedir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen bir doz ayarlaması yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

LEFUMIX, juvenil romatoid artritte etkinliği ve güvenliliği gösterilmediği için, 18 yaş altındaki hastalarda önerilmez. (bölüm 5.1 ve 5.2'ye bakınız).

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

• LEFUMIX, leflunomid ya da tabletlerdeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda (özellikle daha önce geçirilmiş Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme) kullanılmamalıdır.

Leflunomid aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar;
- Ağır immün yetmezlik durumları (örneğin AIDS hastaları);
- Kemik iliği fonksiyonu belirgin biçimde bozulmuş olan ya da romatoid artrit veya psöriatik artrit dışındaki nedenlerle belirgin anemisi, lökopenisi, nötropenisi ya da trombositopenisi olan hastalar;
- Ciddi enfeksiyonları olan hastalar (bkz. bölüm 4.4),
- Yeterli klinik deneyim bulunmadığından, orta dereceli-ağır böbrek yetmezliği olan hastalar;
- Nefrotik sendromdaki gibi ağır hipoproteinemisi olan hastalar;
- Gebe kadınlar ya da leflunomid ile tedavi sırasında ve sonrasında aktif metabolitin plazma düzeyleri 0.02 mg/l olduğu sürece güvenilir bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar (bkz. bölüm 4.6). Leflunomid ile tedaviye başlanmadan önce gebelik elimine edilmelidir.
- Laktasyon dönemindeki kadınlar, leflunomid kullanımı sırasında çocuklarını emzirmemelidir (bkz. bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gebelik:

Gebe kadınlar ya da leflunomid ile tedavi sırasında ve sonrasında aktif metabolitin plazma düzeyleri 0.02 mg/l olduğu sürece güvenilir bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir. Leflunomid ile tedaviye başlanmadan önce gebelik elimine edilmelidir. (Bkz. Gebelik ve laktasyon)

Hepatotoksisite:

Leflunomid, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.

Leflunomid tedavisi sırasında, seyrek, ancak bazıları ölümlü sonuçlanan ağır karaciğer hasarı olguları bildirilmiştir. Olguların çoğu tedavinin ilk 6 ayında görülmüştür. Bu olgularda sıklıkla diğer hepatotoksik ilaç kullanımı da mevcuttur. Önerilere sıkıca uyulmasının esas olduğu belirtilmelidir.

ALT (SGPT), tedaviye başlamadan önce ve tedavinin ilk 6 ayı boyunca (2 haftada bir) tam kan sayımı ile aynı sıklıkta ve daha sonra her 8 haftada bir kontrol edilmelidir.

Normal sınırların 2-3 kat üzerinde ALT yükselmeleri için, dozun 20 mg' dan 10 mg' a indirilmesi düşünülebilir. ALT düzeyleri haftalık olarak izlenmeli; eğer normal sınırların 2 katının üzerinde yükselmeler devam ederse veya normal limitin 3 kat üzerinde ALT yükselmeleri mevcutsa, leflunomid kesilmeli ve arınma işlemleri başlatılmalıdır.

Leflunomid tedavisini takiben karaciğer enzimleri normale dönene kadar enzimlerin izlenmesi önerilmektedir.

Hepatotoksik veya hematotoksik DMARD' ların (örn. metotreksat) birlikte kullanımı önerilmez.

- LEFUMİX hastalara yalnızca tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.
- Hepatotoksik veya hematotoksik DMARD' ların (örn. metotreksat) birlikte kullanımı önerilmez.
- Leflunomidin aktif metaboliti A771726 uzun bir yarılanma ömrüne (sıklıkla 1 ila 4 hafta) sahiptir. Leflunomid tedavisi kesildikten sonra bile, ciddi istenmeyen etkiler oluşabilir (örn. hepatotoksisite, hematotoksisite veya alerjik reaksiyonlar; aşağıya bakınız).

Bu nedenle, böyle toksik etkiler oluşursa veya başka bir nedenle A771726' nın vücuttan hızla uzaklaştırılması gerekirse, arınma prosedürü uygulanmalıdır. Prosedür, klinik olarak gerekli olduğunda yinelenmelidir.

- Arınma prosedürleri veya isteyerek veya istemeden gerçekleşen gebelik durumunda yapılması gerekenler için bölüm 4.6'ya bakınız.

Karaciğer reaksiyonları

Leflunomid tedavisi sırasında, seyrek, ancak bazıları ölümlü sonuçlanan ağır karaciğer hasarı olguları bildirilmiştir. Olguların çoğu tedavinin ilk 6 ayında görülmüştür. Bu olgularda sıklıkla diğer hepatotoksik ilaç kullanımı da mevcuttur. Önerilere sıkıca uyulmasının esas olduğu belirtilmelidir.

ALT (SGPT), tedaviye başlamadan önce ve tedavinin ilk 6 ayı boyunca (2 haftada bir) tam kan sayımı ile aynı sıklıkta ve daha sonra her 8 haftada bir kontrol edilmelidir.

Normal sınırların 2-3 kat üzerinde ALT (SGPT) yükselmeleri için, dozun 20 mg'dan 10 mg'a indirilmesi düşünülebilir. ALT (SGPT) düzeyleri haftalık olarak izlenmeli; eğer normal sınırların 2 katının üzerinde yükselmeler devam ederse veya normal limitin 3 kat üzerinde ALT yükselmeleri mevcutsa, leflunomid kesilmeli ve arınma işlemleri başlatılmalıdır.

Leflunomid tedavisini takiben karaciğer enzimleri normale dönene kadar enzimlerin izlenmesi önerilmektedir.

Potansiyel aditif hepatotoksik etkileri nedeniyle leflunomid tedavisi sırasında alkol kullanımından kaçınılmalıdır.

Leflunomidin aktif metaboliti, A771726, yüksek oranda proteinlere bağlandığı ve karaciğerde metabolizma ve biliyer sekresyon yoluyla vücuttan temizlendiği için, hipoproteinemisi olan hastalarda A771726 plazma düzeylerinin artmış olması beklenmektedir. LEFUMIX ciddi hipoproteinemisi olan veya karaciğer fonksiyonları azalmış hastalarda kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

Hematolojik reaksiyonlar

Leflunomid tedavisine başlamadan önce, ayrıca tedavinin ilk 6 ayında her 2 haftada bir, daha sonra 8 haftada bir olmak üzere ALT ile birlikte, lökosit formülü ve trombosit sayımını da içeren tam kan tahlili yapılmalıdır.

Önceden anemi, lökopeni ve/veya trombositopenisi olan hastalarda ve aynı zamanda azalmış kemik iliği fonksiyonu olanlarda veya kemik iliği baskılanması riski taşıyanlarda hematolojik bozukluk riski artmaktadır. Bu tip etkiler ortaya çıkarsa, A771726'nin plazma düzeylerini düşürmek için bir arınma (aşağıya bakınız) gereklidir.

Pansitopeniyi de içeren ciddi hematolojik reaksiyon durumlarında, LEFUMİX ve tedaviye eşlik eden herhangi bir miyelosupresif ajan kullanımı kesilmeli ve leflunomid arınma prosedürü başlatılmalıdır.

Diğer Tedavilerle Kombinasyon

Bugüne kadar leflunomidin romatolojik hastalıklarda kullanılan antimalaryal ilaçlarla (örn. klorokin ve hidroklorokin), intramusküler veya oral altın, D-penisilamin, azatiyoprin ve diğer immunosüpresif ajanlarla (metotreksat haricinde, bakınız. bölüm 4.5) birlikte kullanımı ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Özellikle uzun süreli tedavilerde kombinasyon tedavisi ile bağlantılı riskler bilinmemektedir. Bu tip tedaviler aditif veya hatta sinerjistik toksisiteye neden olabileceğinden (örn. hepato- veya hematotoksisite), diğer bir DMARD (örn. metotreksat) ile kombinasyon önerilmez.

Leflunomidin NSAİİ'lar dışında CYP2C9 ile metabolize olan fenitoin, varfarin, fenprokumon ve tolbutamid gibi ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Diğer Tedavilere Geçiş

Leflunomid vücutta uzun süre kaldığı için, arınma prosedürlerini uygulamadan (aşağıya bakınız) diğer bir DMARD (örn. metotreksat) tedavisine geçiş, tedavi değiştirilmesinin ardından uzun bir süre geçmesine rağmen aditif risklerin ortaya çıkma olasılığını artırabilir (örn. kinetik etkileşim, organ toksisitesi).

Benzer şekilde, hepatotoksik veya hematotoksik tıbbi ürünlerle (örn. metotreksat) yakın zamanda uygulanan medikal tedavi yan etkilerde artışla sonuçlanabilir. Bu nedenle, leflunomid tedavisine başlarken yarar/risk değerlendirilmesi dikkatle yapılmalı ve tedaviye geçişin ilk fazlarında yakın monitorizasyon uygulanmalıdır.

Deri reaksiyonları

Ülseratif stomatit olgularında leflunomid uygulaması kesilmelidir.

LEFUMİX kullanan hastalarda çok seyrek olarak Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz olguları bildirilmiştir.

Böyle ağır reaksiyonlarla ilgili kuşku uyandıracak cilt ve/veya mukoza reaksiyonları görülür görülmez, LEFUMİX ve diğer olasılıkla ilişkili ilaçlar ile tedavi kesilmeli ve hemen ilaç arınma prosedürü başlatılmalıdır. Böyle olgularda tam bir arınma esastır. Bu tipte olgularda leflunomide yeniden maruz kalma kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız).

Enfeksiyonlar

İmmünosupresif ilaç - leflunomid gibi- tedavilerinin hastaların fırsatçı enfeksiyonları da içeren enfeksiyonlara daha duyarlı hale gelmesine yol açabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, enfeksiyonlar daha şiddetli olabilir ve erken ve ciddi tedavi gerektirebilir. Ağır, kontrol edilemeyen enfeksiyonlar oluşması durumunda, leflunomidin kesilmesi ve aşağıda tanımlandığı şekilde arınma uygulaması gerekebilir.

Diğer immünosupresiflerden leflunomidi alan hastalarda seyrek olarak İlerleyici Çok Odaklı Lökoensefelopati (Progresif Multifokal Lökoensefelopati = PML) rapor edilmiştir.

Tüberküloz reaktivasyonu riski nedeniyle tüberkülin reaktivitesi bulunan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Solunum reaksiyonları

Leflunomid ile tedavide interstisyel akciğer hastalığı bildirilmiştir (Bakınız. Bölüm 4.8). İnterstisyel akciğer hastalığı, tedavi sırasında akut olarak gelişebilen ve potansiyel olarak ölümcül bir hastalıktır.

Öksürük ve nefes darlığı gibi pulmoner semptomların görülmesi tedaviye devam etmemek ve ileri bir araştırma yapmak için bir neden olabilir.

Kan basıncı

Leflunomid tedavisine başlanmadan önce ve başladıktan sonra da düzenli olarak kan basıncı kontrol edilmelidir.

Üreme (Erkekler için)

Erkek hastalar, erkek-aracılı fetal toksisiteden haberdar olmalıdır. Leflunomid tedavisi sırasında güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanımı garanti edilmelidir. Erkeğe bağlı fetal toksisite riskinin artmasına ilişkin spesifik veriler bulunmamaktadır.

Bununla birlikte, bu spesifik riski değerlendirmek üzere hayvan araştırmaları yapılmamıştır.

Olası herhangi bir riski en aza indirmek için, çocuk sahibi olmak isteyen erkekler leflunomid kullanımının kesilmesi ve 11 gün boyunca günde 3 kez 8 g kolestiramin veya günde 4 kez 50 g aktif kömür kullanılması gerektiğini dikkate almalıdırlar.

Her iki durumda da A771726 plazma konsantrasyonu ilk kez ölçülmelidir. Ardından, en az 14 günlük aradan sonra A771726 plazma konsantrasyonu ölçümü yinelenmelidir. Eğer her iki plazma konsantrasyonu da 0.02 mg/l'nin altında ise, en az 3 aylık bir bekleme süresinden sonra fetal toksisite riski çok düşüktür.

Arınma Prosedürü

Günde 3 kez 8 g kolestiramin verilir. Alternatif olarak, günde 4 kez 50 g aktif kömür verilebilir. Tam bir arınma süresi sıklıkla 11 gündür. Bu süre klinik veya laboratuvar değişkenlerine göre modifiye edilebilir.

Laktoz

LEFUMİX laktoz içerir. Seyrek görülen kalıtsal hastalıklar olan galaktoz intoleransı, Lapp eksikliği veya glukoz – galaktoz malabsorpsiyonu bulunan hastalar bu ilaç ürününü almamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

Leflunomid, hepatotoksik veya hematotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında yan etkiler artabilir. Bu durum hepatotoksik ilaçların kullanılmasından sonra bir arınma dönemi olmadan, leflunomid ile tedaviye başlandığında da olabilir (diğer tedavilerle birlikte kullanım konusunda bilgi için bölüm 4.4'e bakınız). Bu nedenle, başka bir ilaca geçişten sonra başlangıç fazında karaciğer ve hematolojik parametrelerin sıkı takip edilmesi önerilmektedir.

Leflunomid (10 - 20 mg/gün) ile birlikte metotreksat (10 -25 mg /hafta) kullanılan küçük ölçekli bir çalışmada (n=30) 30 hastanın 5'inde karaciğer enzimlerinde 2-3-kat artış görülmüştür. Tüm karaciğer enzim yükselmeleri normale dönmüştür (2 hastada ilaçların her ikisine de devam ederken, 3 hastada leflunomid tedavisinin kesilmesinden sonra). Diğer 5 hastada karaciğer enzimlerinde 3 katın üzerinde yükselme görülmüş, yükselme görülen bu hastaların da 2'si her iki ilaç tedavisine devam ederken, 3'ü ise leflunomid tedavisinin kesilmesini takiben düzelmiştir. Romatoid artritli hastalarda leflunomid (10 - 20 mg/gün) ve metotreksat (10 -25 mg /hafta) arasında farmakokinetik bir etkileşim gösterilememiştir.

Plazma A771726 (leflunomidin aktif metaboliti; bölüm 5'e bakınız) konsantrasyonunda hızlı ve belirgin bir düşüğe neden olduğu için, leflunomid alan hastaların kolestimamin veya aktif kömür tozuyla tedavi edilmesi önerilmez. Bu etkileşimin mekanizmasının A771726 enterohepatik döngüsünün ve/veya gastrointestinal diyalizinin engellenmesi şeklinde olduğu düşünülmektedir.

Hastalar önceden nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve/veya kortikosteroid ilaçlar kullanıyorsa, bu ilaçlara leflunomid tedavisine başlandıktan sonra da devam edilebilir.

Leflunomid ve metabolitlerinin metabolizmasında yer alan enzimler tam olarak bilinmemektedir. Simetidin (non-spesifik sitokrom P450 inhibitörü) ile gerçekleştirilen bir *in vivo* etkileşim çalışması belirgin etkileşim olmadığını göstermiştir.

Çoklu doz rifampisin alan deneklere (non-spesifik sitokrom P450 indükleyicisi) tedaviye ek olarak tek doz leflunomid uygulanmasının ardından EAA (eğri altında kalan alan; AUC) belirgin olarak değişmezken, A771726'nın doruk düzeyleri yaklaşık %40 oranında artmıştır. Bu etki mekanizması net değildir.

In vitro çalışmalar A771726'nın sitokrom P450C9 (CYP2C9) aktivitesini inhibe ettiğini göstermektedir. Klinik çalışmalarda CYP2C9 ile metabolize olan leflunomid ve NSAİİ'lar birlikte uygulandığında güvenlik problemi gözlenmemiştir. Leflunomidin NSAİİ'lar dışında CYP2C9 ile metabolize olan fenitoin, varfarin, fenprokumon ve tolbutamid gibi başka ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Leflunomidin 30 µg etinilestradiol içeren trifazik oral kontraseptif ilaçlarla birlikte kullanıldığı sağlıklı kadın gönüllülerde gerçekleştirilen bir çalışmada, ilaçların kontraseptif aktivitesinde bir azalma olmamış ve A771726 farmakokinetikleri beklenen aralıkta bulunmuştur.

Aşı Uygulaması

Leflunomid tedavisi sırasında uygulanan aşılardan etkinliği ve güvenliği ile ilgili klinik veri mevcut değildir. Ancak canlı atenüe aşılardan önerilmemektedir. LEFUMİX tedavisinin kesilmesinin ardından canlı atenüe aşı uygulaması planlandığında, leflunomidin uzun yarılanma ömrü dikkate alınmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik sırasında leflunomidin aktif metaboliti A771726'nın uygulanmasının ciddi doğum defektlerine neden olabileceğinden şüphelenilmiştir.

LEFUMİX gebelikte kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında ve tedaviden 2 yıl sonrasına kadar (aşağıda "bekleme dönemi"ne bakınız) veya tedavi sonrasında 11 güne kadar etkili doğum kontrol yöntemleri uygulamalıdır (aşağıda kısaltılmış "bekleme dönemi"ne bakınız).

Gebelik dönemi

Hastalara adetlerinin başlama döneminde gecikme veya gebelikten kuşkulananılacak herhangi bir durum olduğunda gebelik testi uygulanması için hekimlerini acilen bilgilendirmeleri önerilmeli ve eğer test pozitif ise hasta ve hekim gebelik risklerini tartışmalıdır. Adetin gecikmesi halinde leflunomidin fetusu etkileme riskinin, aktif metabolitin kan düzeylerinin, aşağıda tarif edilen ilaç eliminasyon prosedürü yoluyla hızla düşürülerek azaltılması mümkündür.

Yapılan küçük bir prospektif çalışmada (n=64) leflunomid almakta iken planlamadan gebe kalıp konsepsiyon sonrası en çok 3 hafta süre ile ilaç almış ve ardından ilaç arındırma

prosedürü uygulanmış kadınlardaki majör yapısal bozuklukların genel oranında (%5.4) karşılaştırma gruplarına göre (hastalığa göre eşleştirme yapılan grupta %4.2 [n=108] ve sağlıklı gebe kadınlarda %4.2 [n=78]) hiçbir anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0.13). Leflunomid tedavisi almakta olan ve gebe kalmak isteyen kadınlar için, fetusun A771726'nın toksik konsantrasyonlarına maruz kalmamasını garanti etmek amacıyla, aşağıdaki prosedürlerden biri uygulanabilir (hedef konsantrasyon < 0.02 mg/l):

Bekleme Dönemi

A771726 plazma düzeylerinin uzun süre 0.02 mg/l'nin üzerinde kalması beklenebilir. Leflunomid tedavisi kesildikten sonra konsantrasyonun 0.02 mg/l'nin altına düşmesi yaklaşık 2 yıl alabilir.

İki yıllık bekleme periyodundan sonra, A771726 plazma konsantrasyonu ölçülür. Daha sonra, A771726 plazma konsantrasyonu, en yakın 14 gün sonra yeniden ölçülmelidir. Eğer her iki plazma konsantrasyonu 0.02 mg/l'nin altında ise teratojenik risk beklenmez.

Örnek testlerle ilgili daha ileri bilgi için Ruhsat Sahibi ile iletişime geçiniz (bakınız. bölüm 7).

Arınma Prosedürü;

Leflunomid tedavisi kesildikten sonra:

- On bir gün boyunca, günde 3 kez 8 g kolestiramin uygulanır.
- Alternatif olarak, 11 gün boyunca günde 4 kez 50 g aktif kömür verilir.

Ancak, arınma prosedürlerinden herhangi birinin izlenmesinden sonra, 14 gün arayla 2 kez doğrulama testi yapılmalı ve plazma konsantrasyonunun ilk kez 0.02 mg/l'nin altına düşmesinden sonra 1.5 ay beklenmelidir.

Doğurganlık potansiyeline sahip kadınlara, gebe kalmadan önce, tedavinin kesilmesini takiben 2 yıl beklemeleri gerektiği anlatılmalıdır. Eğer güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanarak 2 yıl beklenmesi pratik bulunmazsa, profilaktik olarak arınma prosedürü önerilir. Hem kolestiramin, hem de aktif kömür tozu, estrogen ve progesteron emilimini bozabileceğinden, arınma prosedürü sırasında oral kontraseptifler doğum kontrolünü garanti etmez. Başka bir doğum kontrol yöntemi önerilmelidir.

Laktasyon dönemi

Hayvan çalışmalarında leflunomidin ve metabolitlerinin süte geçtiği gösterilmiştir. Bu nedenle, LEFUMIX emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi gibi yan etkiler hastanın konsantrasyonunu ve uygun şekilde tepki vermesini bozabilir. Böyle durumlarda hastalar otomobil ve makine kullanmaktan kaçınmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Leflunomid ile en sık olarak bildirilen yaygın advers etkiler ($\geq 1/100$ - $< 1/10$): kan basıncında hafif artış, lökopeni, parestezi, baş ağrısı, baş dönmesi, diyare, bulantı, kusma, oral mukozal bozukluklar (örn. aftöz stomatit, ağızda ülserasyon), karın ağrısı, artmış saç dökülmesi, ekzema, döküntü (makülo-papüler döküntüler dahil), kaşıntı, cilt kuruluğu, tenosinovit, kreatin fosfokinazda (CPK) artış, anoreksi, kilo kaybı (sıklıkla önemsiz derecede), asteni, hafif alerjik reaksiyonlar ve karaciğer parametrelerinde yükselme (transaminaz (özellikle ALT), daha seyrek olarak gamma-GT, alkalen fosfataz, bilirubin)

Beklenen sıklıkların sınıflaması:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1,1000$ - $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmeyen (mevcut verilerden öngörülemeyen). Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Öldürücü olabilen sepsisi de içeren, ciddi enfeksiyonlar.

İmmünosupresif etki potansiyeli olan diğer ajanlar gibi, leflunomid de, fırsatçı enfeksiyonlar dahil olmak üzere, enfeksiyonlara duyarlılığı artırabilir (bakınız. bölüm 4.4). O halde, genel enfeksiyon insidansı artabilir (özellikle rinit, bronşit ve pnömoni).

İyi huylu, kötü huylu ve sınıflanamayan tümörler (kist ve polipler dahil)

İmmünosupresif ajanların kullanımı ile malignite riski, özellikle lenfoproliferatif bozukluklar artmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni (lökositler >2 G/l)

Yaygın olmayan: Anemi, hafif trombositopeni (trombosit <100 G/l)

Seyrek: Pansitopeni (olasılıkla antiproliferatif mekanizmalar), lökopeni (lökosit <2 G/l), eozinofili

Çok seyrek: Agranülositoz

Potansiyel miyelotoksik ajanların yakın geçmişte, eş zamanlı veya ardışık kullanımı artmış hematolojik etki riski ile ilişkili olabilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Hafif alerjik reaksiyonlar

Çok seyrek: Ciddi anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar, kutanöz nekrotizan vaskülit de içeren vaskülit.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: CPK artışı

Yaygın olmayan: Hipokalemi, hiperlipidemi, hipofosfatemi

Seyrek: LDH artışı

Bilinmiyor: Hipoürisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Parestezi, baş ağrısı, sersemlik

Çok seyrek: Periferik nöropati

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Kan basıncında hafif yükselme

Seyrek: Kan basıncında ciddi yükselme

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalıkları (fatal olabilen interstisyel pnömonit dahil),

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma, oral mukoza bozuklukları (örn. Aftöz stomatit, ağız ülserasyonları), abdominal ağrı

Yaygın olmayan: Tat bozuklukları

Çok seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde yükselme (transaminazlar [özellikle ALT], daha az sıklıkla gamma-GT, alkalen fosfataz, bilirubin)

Seyrek: Hepatit, sarılık/kolestaz

Çok seyrek: Öldürücü olabilen akut karaciğer nekrozu ve karaciğer yetersizliği gibi ciddi hepatik hasar

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Saç kaybında artma, egzema, döküntü (makulopapüler döküntüyü de içeren), kaşıntı, kuru cilt

Yaygın olmayan: Ürtiker

Çok seyrek: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme

Kas - iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları

Yaygın: Tenosinovit

Yaygın olmayan: Tendon rüptürü

Böbrek ve üriner hastalıklar

Bilinmiyor: Böbrek yetersizliği

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Bilinmeyen: Sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı ve hızlı progresif hareketlilikte marjinal (geri dönüşümlü) azalma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Anoreksi, kilo kaybı (genellikle belirsiz), halsizlik

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Önerilen günlük dozun beş katına varan günlük dozlarda LEFUMİX alan hastalarda kronik doz aşımı bildirimleri ve erişkin veya çocuklarda akut doz aşımı bildirimleri yapılmıştır. Doz aşımı olgu bildirimlerinin büyük çoğunluğunda hiçbir advers olay bildirilmemiştir. Advers olaylar leflunomidin güvenilirlik profili ile tutarlılık göstermiştir; en sık gözlenen advers olaylar diyare, abdominal ağrı, bulantı, diyare, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, anemi, lökopeni, kaşıntı ve döküntü olmuştur.

Tedavi:

İlgili doz aşımı veya toksisite durumunda eliminasyonu hızlandırmak için, kolestiramin veya aktif kömür verilmelidir. Üç sağlıklı gönüllüye 24 saat süreyle oral yoldan günde üç kez 8 g dozda verilen kolestiramin, A771726 plazma düzeylerini 24 saatte yaklaşık %40 ve 48 saatte %49-65 oranında azaltmıştır.

Oral yolla ya da nazogastrik tüp ile (24 saat süre ile her 6 saatte bir 50 g) verilen aktif kömürün (süspansiyon haline getirilmiş toz), aktif metabolit A771726'yı 24 saatte % 37 ve 48 saatte % 48 azalttığı gösterilmiştir.

Bu işlemler, klinik olarak gerekirse tekrarlanabilir.

Hem hemodiyaliz hem de KAPD (kronik ambulatuvar periton diyalizi) ile yapılan araştırmalar, leflunomidin primer metaboliti olan A771726'nın diyalize edilemediğini göstermektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif immünosupresif ajanlar

ATC kodu: L04AA13.

İnsan farmakolojisi

Leflunomid, antiproliferatif özellikleri olan, hastalığı modifiye edici bir antiromatizmal ajandır.

Hayvan farmakolojisi

Leflunomid, hayvan artrit ve diğerk otoimmün hastalık modelleri ile transplantasyonda temel olarak sensitizasyon fazı sırasında verildiğinde etkilidir. Leflunomidin immünomodülatuar/immünosupresif özellikleri vardır, bir antiproliferatif ajan şeklinde etki gösterir ve antienflamatuar özellikler gösterir. Leflunomid hayvan otoimmün hastalık modellerinde en iyi etkiyi hastalık ilerlemesinin erken fazında kullanıldığında gösterir.

Leflunomid, *in vivo* olarak hızla ve tamama yakın A771726'ya metabolize olur; bu da, *in vitro* olarak aktiftir ve terapötik etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Etki mekanizması

Leflunomidin aktif metaboliti olan A771726, insan dihidroorotat dehidrogenaz (DHODH) enzimini inhibe eder ve antiproliferatif etki gösterir.

Romatoid artrit

LEFUMİX' in romatoid artrit tedavisindeki etkinliği dört kontrollü çalışmada gösterilmiştir (biri faz II ve ucu faz III). Faz II çalışması olan YU203 araştırmasında, aktif romatoid artriti olan 402 kişide randomize olarak plasebo (n = 102), 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) ya da 25 mg/gün (n = 104) leflunomid kullanılmıştır. Tedavi 6 ay sürmüştür.

Faz III çalışmalarındaki bütün leflunomid hastalarında 3 gün süreyle 100 mg'lık bir başlangıç dozu kullanılmıştır.

MN301 araştırmasında, aktif romatoid artriti olan 358 kişide randomize bir biçimde 20 mg/gün leflunomid (n = 133), 2 g/gün sülfasalazin (n = 133) ya da plasebo (n = 92) kullanılmıştır. Tedavi 6 ay sürmüştür.

MN303 araştırması, MN301'in plasebo grubu olmaksızın 6 ay süreli opsiyonel, kör bir biçimde sürdürülmesi şeklinde gerçekleştirilmiştir; bu, leflunomid ve sülfasalazinin 12 aylık bir karşılaştırmasıyla sonuçlanmıştır.

MN302 araştırmasında, aktif romatoid artriti olan 999 kişide randomize bir biçimde 20 mg/gün leflunomid (n = 501) ya da haftada 7.5 mg'dan haftada 15 mg'a kadar arttırılan dozda metotreksat (n = 498) kullanılmıştır. Folat ilavesi isteğe bağlı olmuş ve hastaların yalnızca %10'u tarafından kullanılmıştır. Tedavi 12 ay sürmüştür.

US301 araştırmasında aktif romatoid artriti olan 482 kişide randomize bir biçimde 20 mg/gün leflunomid (n = 182), haftada 7.5 mg'dan haftada 15 mg'a kadar arttırılan dozda metotreksat (n = 182) ya da plasebo (n = 118) kullanılmıştır. Tüm hastalarda günde 2 kez 1 mg folat kullanılmıştır. Tedavi 12 ay sürmüştür.

Üç plasebo kontrollü çalışmanın tümünde, en az 10 mg günlük dozdaki leflunomidin (YU203 araştırmasında 10-25 mg, MN301 ve US301 araştırmalarında 20 mg) romatoid artritin belirti ve semptomlarını azaltmada plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde üstün olduğu görülmüştür. YU203 araştırmasındaki ACR (American College of Rheumatology – Amerikan Romatoloji Koleji) yanıt oranları plasebo için %27.7, 5 mg/gün için %31.9, 10 mg/gün için %50.5 ve 25 mg/gün için %54.5 olarak saptanmıştır. Faz III çalışmalarında, ACR yanıt oranları plaseboya karşı 20 mg/gün leflunomid için %28.6'ya karşı %54.6 (MN301 araştırması) ve %26.3'e karşı %49.4 (US301 araştırması) olarak saptanmıştır. 12 aylık aktif tedaviden sonra sülfasalazin hastalarındaki %53.8 (MN301/303 araştırmaları), metotreksat hastalarındaki %64.8 (MN302 araştırması) ve %43.9 (US301 araştırması) olan ACR yanıt oranları ile karşılaştırıldığında, bu oranlar leflunomid hastalarında %52.3 (MN301/303 araştırmaları), %50.5 (MN302 araştırması) ve %49.4 (US301 araştırması) olarak belirlenmiştir. MN302 araştırmasında, leflunomid metotreksattan anlamlı ölçüde daha az etkili bulunmuştur. Bununla birlikte, US301 araştırmasında primer etkinlik parametreleri açısından leflunomid ile metotreksat arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. MN301 araştırmasında leflunomid ile sülfasalazin arasında bir farklılık gözlenmemiştir. Leflunomid tedavisinin etkisi birinci ayda belirgin hale gelmiş, 3-6 ayda stabilize olmuş ve tedavinin seyri boyunca sürmüştür.

Randomize, çift kör, paralel gruplu bir non-inferiorite çalışması, leflunomidin iki farklı günlük idame dozunun (10 mg ve 20 mg) etkinliğini karşılaştırmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, 20 mg idame dozu ile elde edilen etkinlik verileri daha tatminkar olmakla birlikte, günlük 10 mg'lık idame dozu ile güvenilirlik sonuçları daha uygundur.

Pediyatrik hastalar

Leflunomid, tek bir çok merkezli, randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışmada poliartiküler tutulumlu juvenil romatoid artritli 94 hastada (her kolda 47 hasta) denenmiştir. Hastalar 3-17 yaş arasında, aktif poliartiküler tutulumlu juvenil romatoid artritli kişiler olup, başlangıç tipine

veya daha önce leflunomid veya metotreksat kullanmamış olmalarına göre ayrılmamışlardı. Bu çalışmada, leflunomidin yükleme ve idame dozu ağırlığa göre 3 kategoriye ayrılmıştı: <20 kg, 20-40 kg, ve >40 kg. Onaltı haftalık tedaviden sonra, juvenil romatoid artritte yanıt oranlarındaki farklılık, istatistik olarak anlamlı derecede metotreksat lehine idi (İyileşmenin tanımı (Definition of Improvement; DOI) \geq %30 (p=0.02). Yanıt verenlerde, bu yanıt 48 hafta boyunca korunmuştu (bakınız. bölüm 4.2).

Leflunomid ve metotreksatın advers olay paternleri benzer gibi görünmektedir, fakat daha hafif hastalarda kullanılan doz nispeten daha düşük maruziyetle sonuçlanmaktadır (bakınız. bölüm 5.2). Bu veriler efektif ve güvenli doz önerilmesi için yeterli değildir.

Psöriatik artrit

LEFUMİX' in etkinliği kontrollü, randomize, çift kör bir çalışmada (3L01), psöriatik artritli, 20 mg/gün doz ile tedavi edilen 188 hastada gösterilmiştir. Tedavi süresi 6 aydır.

Leflunomid 20 mg/gün, psöriatik artritte, artrit belirtilerini azaltmada plaseboya kıyasla anlamlı derecede üstün bulundu: Psöriatik Artrit Tedavisine Yanıt Kriterlerine göre (PsARC; Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) 6 ayda tedaviye yanıt verenler leflunomid grubunda %59 ve plasebo grubunda % 29.7 idi (p < 0.0001). Leflunomidin fonksiyonları iyileştirici ve cilt lezyonlarını azaltıcı etkisi orta derecedeydi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Leflunomid barsak duvarında ve karaciğerde ilk geçiş metabolizmasıyla (halka açılması) hızla aktif metaboliti olan A771726'ya dönüşür. Üç sağlıklı gönüllüde radyo-işaretli ¹⁴C-leflunomid ile yapılan bir çalışmada plazma, idrar ya da feçeste değişmemiş leflunomid saptanamamıştır. Bununla birlikte, başka çalışmalarda plazmada ng/ml plazma düzeylerinde olmak üzere değişmemiş leflunomid düzeyleri seyrek saptanmıştır. Plazmada saptanan tek radyo-işaretli metabolit A771726 olmuştur. Bu metabolit, esas olarak LEFUMİX' in bütün *in vivo* aktivitesinden sorumludur.

Emilim

¹⁴C araştırmasından elde edilen atılım verileri, dozun yaklaşık olarak en az %82-95' inin absorbe edildiğini göstermiştir. A771726'nın doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşması için geçen süre çok değişkendir; doruk plazma düzeyleri, tek uygulamadan sonra 1 saat ile 24 saat arasında elde edilir.

Leflunomid, tokluk ve açlık durumlarındaki absorpsiyon derecesi karşılaştırılabilir düzeyde olduğundan yemeklerle birlikte alınabilir. A771726'nın çok uzun yarılanma ömrüne (yaklaşık 2 hafta) bağlı olarak, A771726'nın sabit durum düzeylerine hızla ulaşılmasını kolaylaştırmak amacıyla klinik araştırmalarda 3 gün süreyle 100 mg'lık bir yükleme dozu kullanılmıştır.

Yükleme dozu uygulanmaksızın sabit durum plazma konsantrasyonlarının elde edilmesinin yaklaşık 2 aylık dozajı gerektireceği tahmin edilmektedir. 20 mg/günlük doz düzeyinde sabit durumdaki ortalama plazma A771726 konsantrasyonu yaklaşık 35 µg/ml' dir. Sabit durumda plazma düzeyleri tek doza kıyasla yaklaşık 33-35 kat daha fazla birikir.

Dağılım

İnsan plazmasında A771726 yüksek oranda proteine (albümin) bağlanır. A771726'nın bağlanmamış fraksiyonu yaklaşık % 0.62'dir. Terapötik konsantrasyon sınırında A771726'nın bağlanması doğrusaldır. A771726 bağlanmasının romatoid artrit ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastaların plazmasında hafifçe azaldığı ve daha değişken olduğu görülmüştür. A771726'nın büyük oranda proteine bağlanması diğer yüksek oranda bağlanan ilaçların yerine geçmesine yol açabilmektedir.

Bununla birlikte, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda warfarin ile yapılan *in vitro* plazma proteine bağlanma etkileşim araştırmalarında bir etkileşim gösterilmemiştir. Benzer araştırmalarda, ibuprofen ve diklofenakın A771726'nın yerine geçemediği gösterilmiştir. Buna karşın, tolbutamid varlığında A771726'nın bağlanmamış fraksiyonu 2-3 kat artmıştır. A771726, ibuprofen, diklofenak ve tolbutamidin yerine geçmiştir; ancak bu ilaçların bağlanmamış fraksiyonu yalnızca %10-50 oranında artmıştır. Bu etkilerin klinik anlamına bir anlamı olduğu gösterilmemiştir. A771726'nın yüksek proteine bağlanma oranına bağlı olarak görünür dağılım hacmi düşüktür (yaklaşık 11 l). Eritrositlerde tercihli bir uptake bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon

Leflunomid, bir primer (A771726) ve TFMA (4-trifluorometilanilin) dahil olmak üzere birçok minör metabolite metabolize olur. Leflunomidin A771726'ya metabolik biyotransformasyonu ve bunu izleyen A771726 metabolizması tek bir enzimle kontrol edilmemektedir ve mikrozomal ve sitozolik hücresel fraksiyonlarda olduğu gösterilmiştir. Simetidin (nonspesifik sitokrom P450 inhibitörü) ve rifampisin (non-spesifik sitokrom P450 indükleyicisi) ile yapılan etkileşim araştırmaları *in vivo* CYP enzimlerinin leflunomid metabolizmasıyla ancak küçük bir oranda ilişkili olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon

A771726'nın eliminasyonu yavaş ve görünürdeki klirensin yaklaşık 31 ml/saat olmasıyla karakterizedir. Hastalardaki eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 haftadır. Radyo-işaretli leflunomid dozunun uygulanmasından sonra, radyoaktivite muhtemelen biliyer eliminasyonla feçes ve idrarla eşit olarak atılmıştır. A771726'nın, tek bir uygulamadan 36 gün sonra idrar ve feçeste hala saptanabildiği görülmüştür. Başlıca üriner metabolitler, leflunomid türevi olan glukuronid ürünleri (temel olarak 0-24 saatlik örneklerde) ve A771726'nın bir oksanilik asit türevidir. Başlıca fekal bileşen A771726'dır.

İnsanlarda, oral süspansiyon formunda aktive kömür tozu ya da kolestiramin uygulamasının, A771726 eliminasyon hızında hızlı ve anlamlı bir artışa ve plazma konsantrasyonlarında düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.9). Bunun bir gastrointestinal diyaliz mekanizmasıyla ve/veya enterohepatik geri dönüşümün kesilmesiyle sağlandığı düşünülmektedir.

Doğrusal/Doğrusal olmayan durum

Romatoid artriti olan hastalardaki çoklu doz araştırmalarında, A771726'nın farmakokinetik parametreleri 5-25 mg'lık doz aralığında doğrusaldır. Bu araştırmalarda, klinik etki A771726'nın plazma konsantrasyonu ve günlük leflunomid dozuyla yakın ilişkili bulunmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellik

Böbrek yetmezliği

Üç hemodiyaliz hastasına ve 3 sürekli peritoneal diyaliz (CAPD) hastasına 100 mg'lık tek bir oral leflunomid dozu verilmiştir. CAPD deneklerinde A771726 farmakokinetiğinin sağlıklı gönüllülerdekine benzer olduğu görülmüştür. Hemodiyaliz deneklerinde A771726'nin eliminasyonunun daha hızlı olduğu gözlenmiştir, ancak bu ilacın diyalizata itrahından dolayı değildir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer bozukluğu olan hastalardaki tedaviye ilişkin veri bulunmamaktadır. Aktif metabolit A771726 büyük oranda proteine bağlanmakta ve klirensi hepatik metabolizma ve biliyer sekresyon yoluyla gerçekleşmektedir. Bu prosesler karaciğer disfonksiyonundan etkilenebilir.

Pediyatrik popülasyon

Oral leflunomid alımından sonra A771726'nın farmakokinetiği, Juvenil Romatoid Artrit'in poliartiküler tutulumu bulunan, 3 ila 17 yaş arasındaki 73 pediyatrik hastada araştırılmıştır. Bu araştırmaların popülasyon farmakokinetiği analizi sonuçları, vücut ağırlığı ≤ 40 kg olan pediyatrik hastalarda, erişkin romatoid artritli hastalara kıyasla A771726'ya daha düşük sistemik maruziyet (Css ile ölçülmüş) olduğunu göstermiştir (bölüm 4.2'ye bakınız).

Geriyatrik popülasyon

Yaşlılardaki (> 65 yas) farmakokinetik veriler sınırlıdır, ancak genç erişkinlerdeki farmakokinetik ile uyumludur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Farelerde ve sıçanlardaki akut toksisite araştırmalarında oral ya da intraperitoneal yolla uygulanan leflunomid araştırılmıştır. Farelere 3 aya, sıçanlara ve köpeklere 6 aya ve maymunlara 1 aya varan sürelerle tekrarlanan oral dozlarda verilen leflunomid, toksisite için önemli hedef organların kemik iliği, kan, gastrointestinal sistem, deri, dalak, timus ve lenf nodülleri olduğunu ortaya çıkarmıştır. Başlıca etkiler anemi, lökopeni, trombosit sayısının azalması ve panmiyelopati olmuş ve bunlar bileşiğin temel etki mekanizmasını (DNA

sentezinin inhibisyonu) yansıtmıştır. Sıçanlarda ve köpeklerde Heinz cisimcikleri ve/veya Howell-Jolly cisimcikleri saptanmıştır. Kalp, karaciğer, kornea ve solunum sistemi üzerindeki diğer etkiler, immünosupresyona bağlı enfeksiyonlar şeklinde açıklanabilmektedir. Hayvanlardaki toksisitenin insanlardaki terapötik dozlara eşdeğer dozlarda olduğu saptanmıştır.

Leflunomidin mutajenik olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, minör metabolit olan TFMA (4-trifluorometilanilin), *in vitro* olarak klastojenisiteye ve nokta mutasyonlarına neden olmuştur; buna karşın *in vivo* olarak bu etkiyi oluşturma potansiyeli hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Sıçanlarla yapılan bir karsinojenisite araştırmasında, leflunomid karsinojenik potansiyel göstermemiştir. Farelerle yapılan bir karsinojenisite araştırmasında, en yüksek doz grubundaki erkeklerde maling lenfoma insidansında bir artış oluşmuştur; bunun leflunomidin immünosupresif aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Dişi farelerde doza bağlı olarak bronşiol-alveoler adenomlarının ve akciğer karsinomlarının insidansında bir artış kaydedilmiştir. Farelerdeki bulguların leflunomidin klinik kullanımı konusundaki anlamı kesin değildir.

Leflunomid, hayvan modellerinde antijenik bulunmamıştır.

Leflunomid, sıçanlarda ve tavşanlarda, insanlardaki terapötik sınırlar içindeki dozlarda embriyotoksik ve teratojenik bulunmuş ve tekrarlanan doz toksisite araştırmalarında erkek üreme organları üzerinde istenmeyen etkiler oluşturmuştur.

Fertilite azalmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet:

Laktoz Monohidrat

Laktoz Anhidrus

Nişasta

Hidroksi Propil Selüloz

Povidon K30

Koloidal Silikon Dioksit

Magnezyum Stearat

Film Kaplama:

Polietilen glikol

Polivinil alkol

Talk

Lesitin

Titanyum dioksit (E171)

Siyah demir oksit (E172i)

Sarı demir oksit (E172iii)

6.2. Geçimsizlikler

Geçersizdir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 film tablet Alüminyum - Alüminyum blister içerisinde ambalajlanmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Opto İlaç San. Tic. Ltd. Şti
Tozkoparan Mahallesi
Eski Çırpıcı Çıkmazı Sokak
No: 1/405 Güngören / İSTANBUL
Telefon: 0 212 481 67 38
Faks: 0 212 481 67 38

8. RUHSAT NUMARASI

230/99

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.04.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ