

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Lypathia 10 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film tablet;

Leflunomid 10 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 36 mg

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı renkli, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LYPATHİA, aşağıdaki endikasyonlarda erişkin hastaların tedavisinde “hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç” (DMARD) olarak endikedir.

- Sülfasalazin veya metotreksat ile kontrol altına alınamayan veya bu ilaçları tolere edemeyen veya bu ilaçların kullanımının kontrendike olduğu aktif romatoid artrit ve yine sülfasalazin 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 LYPATHİA tedavisine başlanırken yarar/risk oranı göz önüne alınarak dikkatle değerlendirilmelidir.

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Alanin aminotransferaz (ALT) veya serum glutamopiruvat transferaz (SGPT) ile birlikte lökosit formülü ve trombosit sayımı da dahil olmak üzere tam kan sayımı aynı anda ve sıklıkla kontrol edilmelidir.

- LYPATHİA tedavisine başlamadan önce,
- Tedavinin ilk 6 ayı boyunca 2 haftada bir ve
- Daha sonra da 8 haftada bir (Bkz. Bölüm 4.4)

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

- Romatoid artrit: LYPATHİA tedavisine genellikle 3 gün süreyle günde bir kez 100 mg'lık bir yükleme dozu ile başlanır. Yükleme dozunun kaldırılması advers olay riskini düşürebilir. (Bkz. Bölüm 5.1)

Önerilen idame dozu, hastalığın şiddetine (aktivitesine) göre, günde bir kez 10 mg ila 20 mg leflunomidir.

- Psöriyatik artrit: LYPATHİA tedavisine 3 gün, günde 100 mg yükleme dozu ile başlanır.

Önerilen idame dozu günde bir kez 20 mg leflunomidir (Bkz. Bölüm 5.1).

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

Uygulama şekli:

LYPATHİA tabletler yeterli sıvı ile ve bütün olarak yutulmalıdır. Yemekle birlikte kullanım

LYPATHİA 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:

LYPATHIA, juvenil romatoid artritte etkinliği ve güvenliliği gösterilmediği için, 18 yaş altındaki hastalarda önerilmez. (Bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Leflunomide (özellikle daha önce geçirilmiş Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme), temel aktif metabolit teriflunomide ya da tabletlerdeki yardımcı maddelerden (Bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar,
- Ağır immün yetmezlik durumları, örneğin AIDS hastaları,
- Kemik iliği fonksiyonu belirgin biçimde bozulmuş olan ya da romatoid artrit veya psöriyatik artrit dışındaki nedenlerle belirgin anemisi, lökopenisi, nötropenisi ya da trombositopenisi olan hastalar,
- Ciddi enfeksiyonları olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.4),
- Bu hasta grubunda yeterli klinik deneyim bulunmadığından, orta dereceli ve ağır böbrek yetmezliği olan hastalar,
- Nefrotik sendromdaki gibi ağır hipoproteinemisi olan hastalar,

Hepatoksisite:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.

Gebelik:

Gebe kadınlar ya da leflunomid ile tedavi sırasında ve sonrasında aktif metabolitin plazma düzeyleri 0.02 mg/l'nin üzerinde olduğu sürece güvenilir bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.6). Leflunomid ile tedaviye başlanmadan önce gebelik elimine edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6).

- Laktasyon dönemindeki kadınlar, leflunomid kullanımı sırasında çocuklarını emzirmemelidir (Bkz. Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- LYPATHİA hastalara yalnızca tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.
- Leflunomid teriflunomidin ana ilacı olduğundan, teriflunomid ile leflunomidin eş zamanda kullanımı önerilmez.
- Leflunomidin aktif metaboliti A771726 genellikle 1 ila 4 hafta olan uzun bir yarılanma ömrüne 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 yinelenabilir.
- İsteyerek 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.

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

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. LYPATHİA ciddi hipoproteinemisi olan veya karaciğer fonksiyonları azalmış hastalarda kontrendikedir (Bkz. 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, LYPATHİA 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 immunosupresif 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 hematotoksiste), diğer bir DMARD (örn. metotreksat) ile kombinasyon önerilmez.

Leflunomidin NSAİİ'ler 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 baslarken yarar/risk değerlendirilmesi dikkatle yapılmalı ve tedaviye geçişin ilk fazlarında yakın monitorizasyon uygulanmalıdır.

Deri reaksiyonları:

Ülseratif stomatit olgularında leflunomid uygulaması kesilmelidir.

Leflunomid kullanan hastalarda Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ile eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç reaksiyonları (DRESS) olguları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3). Böyle ağır reaksiyonlarla ilgili kuşku uyandıracak deri ve/veya mukoza reaksiyonları görülür görülmez LYPATHİA ve diğer ilişkili ilaçlar kesilmeli ve hemen ilaç arınma prosedürü başlatılmalıdır. Böyle olgularda tam bir arındırma esastır. Bu tipte olgularda leflunomid tedavisine tekrar başlanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Leflunomid kullanımı ardından püstüler psöriyaz ve psöriyazda kötüleşme bildirilmiştir. Hastanın hastalığı ve öyküsü dikkate alınarak tedavinin kesilmesi düşünülebilir.

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.

Tedaviye başlanmadan önce tüm hastalar lokal öneriler uyarınca aktif ve inaktif ("latent") tüberküloz açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme tıbbi öykü, tüberküloz ile olası temas ve/veya akciğer x-ray, tüberkülin testi ve/veya interferon-gama salınım tayini gibi uygun taramaları içerebilir. Şiddetli hastalığı ya da immün yetmezliği olan hastalarda tüberkülin testinin yanlış negatif sonuç verme riski unutulmamalıdır. Tüberküloz reaktivasyonu riski nedeniyle tüberkülin reaktivitesi bulunan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Solunum reaksiyonları

Leflunomid ile tedavide intersitisyel akciğer hastalığı bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Ortaya çıkma riski, intersitisyel akciğer hastalığı öyküsü bulunan hastalarda daha yüksektir. 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.

Periferik Nöropati

Leflunomid alan hastalarda periferik nöropati vakaları bildirilmiştir. Leflunomid kesildikten sonra çoğu hasta iyileşmiştir ancak bazı hastalarda kalıcı semptomlar gözlenmiştir. Altmış yaş üzeri hastalarda kullanımı, nörotoksik ilaçlar ile birlikte kullanımı ve diyabet, periferik nöropati riskini arttırabilir. Leflunomid alan hastalarda periferik nöropati geliyorsa, tedavinin sona erdirilmesi ve ilaç arındırma prosedürünün uygulanması (Bkz. Bölüm 4.4) düşünülmelidir.

Kan basıncı

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

Üreme (Erkekler için öneriler)

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 monohidrat

LYPATHIA laktoz monohidrat içerir. Seyrek görülen kalıtsal hastalıklar olan galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliğı veya glukoz - galaktoz malabsorpsiyonu bulunan hastalar bu ilacı almamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle 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.

Metotreksat

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 gösterilmemiştir.

Aşı Uygulaması

Leflunomid tedavisi sırasında uygulanan aşıların etkinliğı ve güvenliğı ile ilgili klinik veri mevcut değildir. Ancak canlı atenüe aşılar önerilmemektedir. LYPATHIA tedavisinin

kesilmesinin ardından canlı atenüe aşı uygulaması planlandığında, leflunomidin uzun yarılanma ömrü dikkate alınmalıdır.

Varfarin ve diğer kumadin antikoagülanlar

Leflunomid ve varfarin eşzamanlı kullanıldığında protrombin zamanı uzamasına ilişkin bildirimler bulunmaktadır. Varfarin ile farmakodinamik bir etkileşim bir klinik farmakoloji çalışmasında A771726 ile gözlenmiştir (aşağı bakınız). Bu nedenle varfarin ile eşzamanlı kullanımda hastanın ve INR değerinin yakından izlenmesi önerilir.

Yiyecekler

Leflunomidin emilim miktarı yiyeceklerden etkilenmez.

Diğer ilaçların leflunomide etkisi:

Kolestiramin veya aktif kömür

Plazma A771726 (leflunomidin aktif metaboliti; Bkz. Bölüm 5) konsantrasyonunda hızlı ve belirgin bir düşüşe neden olduğu için, leflunomid alan hastaların kolestiramin veya aktif kömür tozuyla tedavi edilmemesi önerilir. Bu etkileşimin mekanizmasının A771726'nın enterohepatik döngüsünün engellenmesi ve/veya gastrointestinal diyaliz (tekrarlanan dozlarla aktif kömür uygulaması) mekanizması yolu ile olduğu düşünülmektedir.

NSAİİ/ Kortikosteroidler

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

CYP 450 inhibitörleri ve indükleyicileri

İnsan karaciğer mikrozomlarında yürütülen in vitro inhibisyon çalışmaları sitokrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 ve 3A4 enzimlerinin leflunomid metabolizmasına katıldığını ileri sürmektedir. Simetidin (non-spesifik zayıf sitokrom P450 (CYP) inhibitörü) ve leflunomid ile gerçekleştirilen bir in vivo etkileşim çalışması A771726 maruziyeti üzerinde anlamlı bir etki 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) belirgin olarak değişmezken, A771726'nın doruk düzeyleri yaklaşık %40 oranında artmıştır. Bu etkinin mekanizması belli değildir.

Leflunomidin diğer ilaçlar üzerine etkisi:

BCRP (meme kanseri direnç proteini) substratları

Bir BCRP substratı (rosuvastatin) ile A771726 arasında bir farmakokinetik etkileşim gözlenmiş olmakla birlikte (aşağı bakınız), 12 hastada leflunomid (10 20 mg /gün) ve metotreksat (bir BCRP substratı; 10 - 25 mg /hafta) arasında farmakokinetik etkileşim gösterilmemiştir.

Oral kontraseptifler

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. Bir farmakokinetik etkileşim A771726 ile gözlenmiştir (aşağı bakınız).

Aşağıdaki farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşim çalışmaları A771726 (leflunomidin temel aktif metaboliti) ile yürütülmüştür. Önerilen dozlarda leflunomid için benzer ilaç-ilaç etkileşimleri dışlanamayacağından leflunomid ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki çalışma sonuçları ve öneriler dikkate alınmalıdır:

Repaglinid (CYP2C8 substratı) üzerine etkisi

Tekrarlayan A771726 dozu ardından repaglinid ortalama Cmaks ve EAA değerlerinde (sırasıyla 1.7 ve 2.4 kat) artış olmuştur; A771726 metabolitinin in vivo CYP2C8 inhibitörü olduğunu göstermiştir. Bu nedenle repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ya da rosiglitazon gibi CYP2C8 ile metabolize edilen ilaçlarla eşzamanlı kullanımda ilaçların yüksek maruziyeti olabileceğinden hastaların izlenmesi önerilir.

Kafein (CYP1A2 substratı) üzerine etkisi

Tekrarlayan A771726 dozu kafeinin (CYP1A2 substratı) ortalama Cmaks ve EAA değerlerini sırasıyla %18 ve %55 azaltmıştır; A771726 metabolitinin in vivo CYP1A2 indükleyicisi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle CYP1A2 ile metabolize olan ilaçlar (duloksetin, alosetron, teofilin ve tizanidin gibi) eşzamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Bu ilaçların etkililiği azalabilir.

Organik anyon taşıyıcılar 3 (OAT3) substratları üzerine etkisi

Tekrarlayan A771726 dozu ardından sefaklorun ortalama Cmaks ve EAA değerlerinde artış (sırasıyla 1.43 ve 1.54 kat) olmuştur; A771726 metabolitinin in vivo OAT3 inhibitörü olduğunu göstermiştir. Bu nedenle sefaklor, benzilpenisilin, siprofloksasin, indometazin, ketoprofen, furosemid, simetidin, metotreksat, zidovudin gibi OAT3 substratları ile eşzamanlı kullanımda dikkatli olunması önerilir.

BCRP (meme kanseri direnç proteini) ve/veya organik anyon taşıyıcı polipeptid B1 ve B3

(OATP1B1/B3) substratları üzerine etkisi

Tekrarlayan A771726 dozu ardından rosuvastatinin ortalama Cmaks ve EAA değerlerinde (sırasıyla 2.65 ve 2.51 kat) artış olmuştur. Bununla birlikte bu artışın plazma rosuvastatin maruziyetinin HMG-CoA redüktaz aktivitesi üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir. Birlikte kullanıldıklarında rosuvastatin dozu günde bir kez 10 mg üzerine çıkmamalıdır. Diğer BCRP (örn. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubisin, doksorubisin) ve özellikle HMGCoA redüktaz inhibitörleri olmak üzere OATP ailesi substratları (örn. simvastatin, atorvastatin,

pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampisin) için eşzamanlı uygulamada dikkatli olunmalıdır. Hastalar ilaçların aşırı maruziyetine ilişkin semptom ve belirtiler açısından yakından izlenmeli ve ilaç dozlarının düşürülmesi düşünülmelidir.

Oral kontraseptifler (0.03 mg etinilöstradiol ve 0.15 mg levonorgestrel) üzerine etkisi

Tekrarlayan A771726 dozu ardından ortalama etinilöstradiol Cmaks ve EAA0-24 (sırasıyla 1.58 ve 1.54 kat) ve levonorgestrel Cmaks ve EAA0-24 (sırasıyla 1.33 ve 1.41 kat) değerlerinde artış olmuştur. Bu etkileşimin oral kontraseptiflerin etkinliğini olumsuz etkilemesi beklenmemekle birlikte, oral kontraseptif tedavi tipine dikkat edilmelidir.

Varfarin (CYP2C9 substratı) üzerine etkisi

Tekrarlayan A771726 dozu S-varfarin farmakokinetiğini etkilememiştir; A771726 CYP2C9 enziminin inhibitörü ya da indükleyicisi değildir. Bununla birlikte A771726 varfarin ile eşzamanlı kullanıldığında uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) doruk değerinde %25 azalma gözlenmiştir. Bu nedenle eşzamanlı varfarin kullanımında INR ve hastanın yakından izlenmesi önerilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

LYPATHIA 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 “arınma prosedürü”ne bakınız).

Gebelik dönemi

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

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 fetüsü 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 major 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, fetüsün 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:

- Onbir 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, LYPATHIA 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 kaçınılmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Leflunomid ile en sık olarak bildirilen yaygın advers etkiler: kan basıncında hafif artış, lökopeni, parestezi, baş ağrısı, baş dönmesi, diyare, bulantı, kusma, oral mukozal bozukluklar (örn. aftoz 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:

Cok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmeyen (mevcut verilerden öngörülemeyen).

Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiye sırasına göre sunulmuştur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Öldürücü olabilen sepsisi de içeren ciddi enfeksiyonlar.

İmmünoşüpresif 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)

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni (lökositler $> 2 \times 10^9/l$)

Yaygın olmayan: Anemi, hafif trombositopeni (trombosit $< 100 \times 10^9/l$)

Seyrek: Pansitopeni (olasılıkla antiproliferatif mekanizmalar aracılığıyla), lökopeni (lökosit $< 2 \times 10^9/l$), 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, kutanoz nekrotizan vaskuliti de içeren vaskulit.

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, periferik nöropati

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Kan basıncında hafif yükselme

Seyrek: Kan basıncında ciddi yükselme

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Fatal olabilen intersitisyel akciğer hastalıkları (intersitisyel pnömonit dahil)

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Tat bozuklukları

Çok: 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

Bilinmiyor: Kütanöz lupus eritematoz, püstüler psöriyaz, psöriyazda kötüleşme ve eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç reaksiyonu (DRESS) (Bkz. Bölüm 4.4)

Kas - iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları

Yaygın: Tenosinovit

Yaygın olmayan: Tendon rüptürü

Böbrek ve üriner hastalıklar

Bilinmeyen: Böbrek yetersizliği

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Bilinmiyor: 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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Önerilen günlük dozun beş katına varan günlük dozlarda LYPATHİA 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 ambulator periton diyalizi) ile yapılan araştırmalar, leflunomidin primer metaboliti olan A771726' nın diyalize edilemediğini göstermektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: selektif immunosupresif ajanlar

ATC kodu: L04AA13

İnsan farmakolojisi

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

Hayvan farmakolojisi

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

Leflunomid, *in vivo* olarak hızla ve tamamen yakın olarak 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.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Romatoid artrit

Leflunomidin romatoid artrit tedavisindeki etkinliği dört kontrollü çalışmada gösterilmiştir (biri faz II ve üçü faz III).

Üç plasebo kontrollü çalışmanın tümünde, en az 10 mg günlük dozdaki leflunomidin (YU203 araştırmasında 10-25 mg, MN301 ve US301 araştırmalarında 20 mg) romatoid artrit belirti ve semptomlarını azaltmada plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde üstün olduğu görülmüştür. MN302 araştırmasında, leflunomid metotreksattan anlamlı ölçüde daha az etkili bulunmuştur. 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 20 mg idame dozu ile elde edilen etkinlik verileri daha tatminkar olmakla birlikte, günlük 10 mg'lık idame dozu ile güvenlik sonuçları daha uygundur.

Pediyatrik hastalar

Leflunomid, çok merkezli, randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışmada poliartiküler tutulumlu juvenil romatoid artritli 94 hastada (her kolda 47 hasta) denenmiştir. On altı 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 korunmuştur (Bkz. Bölüm 4.2). Leflunomid ve metotreksatın advers olay paternleri benzer gibi görünmektedir, fakat daha hafif hastalarda kullanılan doz nispeten daha düşük maruziyetle sonuçlanmaktadır (Bkz. Bölüm 5.2). Bu veriler efektif ve güvenli doz önerilmesi için yeterli değildir.

Psöriyatik artrit

LYPATHIA'nın etkinliği, kontrollü, randomize, çift kör bir çalışmada (3L01), psöriyatik artritli, 20 mg/gün doz ile tedavi edilen 188 hastada gösterilmiştir. Tedavi süresi 6 aydır. Leflunomid 20 mg/gün, psöriyatik artritli hastalarda, artrit belirtilerini azaltmada plaseboya kıyasla anlamlı derecede üstün bulundu. Leflunomidin fonksiyonları iyileştirme ve cilt lezyonlarını azaltma 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 ^{14}C -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 LYPATHIA'nın bütün *in vivo* aktivitesinden sorumludur.

Emilim:

^{14}C 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 (albumin) bağlanır. A771726' nın bağlanmamış fraksiyonu yaklaşık %0.62' dir. Terapötik konsantrasyon sınırında A771726 nın bağlanması doğrusaldır. A771726 bağlanmasının romatoid artriti 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 anlamda 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 minor 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.

Doğrusallık/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 özellikler

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' ın 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 artritle hastalara kıyasla A771726' ya daha düşük sistemik maruziyet (Css ile ölçülmüş) olduğunu göstermiştir (bölüm 4.2' ye bakınız).

Geriatrik popülasyon

Yaşlılardaki (> 65 yaş) 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 köpeklerle 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, immunosupresyona bağı enfeksiyonlar şeklinde açıklanabilmiştir. Hayvanlardaki toksisitenin insanlardaki terapötik dozlara eşdeğer dozlarda olduğu saptanmıştır.

Leflunomidin mutajenik olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, minor 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 karsinogenezite araştırmasında, leflunomid karsinogenik potansiyel göstermemiştir. Farelerle yapılan bir karsinogenezite araştırmasında, en yüksek doz grubundaki erkeklerde maling lenfoma insidansında bir artış oluşmuştur; bunun leflunomidin immunosupresif aktivitesine bağı olduğu düşünülmektedir. Dişi farelerde doza bağı 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
Mısır nişastası
Krospovidon
Polivinil prolidon
Silikon dioksit
Magnezyum stearat

Film kaplama:

Hipromelloz
Makrogol
Titanyum dioksit
Talk
Sarı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 film kaplı tablet alüminyum-alüminyum blisterlerde, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Polpharma Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Dikilitaş Mah. Prof. Dr. Bülent Tarcan Cad.
No: 5 Pak İş Mrk. K:8 Beşiktaş/Gayrettepe/İstanbul
Tel: 0212 266 6870
Faks: 0212 266 6871

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2016/435

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.05.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ