

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RALEF® 10 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet;

Leflunomid 10 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 19.8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Beyaz, yuvarlak, bikonveks tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

RALEF, aşağıdaki endikasyonlarda erişkin hastaların tedavisinde endikedir:

- Aktif romatoid artrit tedavisinde “hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç” (DMARD) olarak
- Aktif psöriyatik artrit

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

Bunun yanı sıra, RALEF'ten diğer bir DMARD'a geçerken ilacın organizmadan arınma (wash-out) prosedürünün izlenmemesi, bu değişiklikten uzun bir süre sonra dahi ciddi yan etki riskini arttırabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Bu tedavi romatoid artrit ve psöriyatik artrit tedavisinde deneyimli uzmanlar tarafından başlanmalı ve izlenmelidir.

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.

- RALEF 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: RALEF 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: RALEF 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:**

RALEF tablet oral kullanım içindir. RALEF tabletler yeterli miktarda sıvı ile ve bütün olarak yutulmalıdır. Yemekle birlikte kullanım RALEF 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:**

RALEF, juvenil romatoid artrit (JRA) etkililiği ve güvenliliği gösterilmediği için, 18 yaş altındaki hastalarda önerilmez. (Bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

##### **Geriyatrik 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,
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar

- AIDS gibi ağır immün yetmezliği olan hastalar
- 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 şiddetli 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).

- Emziren kadınlar (Bkz. Bölüm 4.6).

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

- 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 yinelenmelidir.
- İsteyerek veya istemeden gerçekleşen gebelik durumunda yapılması gerekenler ve arınma prosedürleri 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. RALEF 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'nın plazma düzeylerini düşürmek için bir arınma (aşağıya bakınız) gereklidir.

Pansitopeniyi de içeren ciddi hematolojik reaksiyon durumlarında, RALEF ve tedaviye eşlik eden herhangi bir miyelosüpresif 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 Tümör Nekrozis Faktör alfa-inhibitörleri dahil diğer immunosüpresif ajanlarla (metotreksat haricinde, Bkz. Bölüm 4.5) birlikte kullanımı ile ilgili yeterli 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 hematotoksosite), diğer bir DMARD (örn. metotreksat) ile kombinasyon önerilmez.

Leflunomid teriflunomidin ana ilacı olduğundan, teriflunomid ile leflunomidin eş zamanlı kullanımı önerilmez.

#### *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.

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, RALEF 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 immünosupresifler arasından leflunomidi alan hastalarda seyrek olarak İlerleyici Çok Odaklı Lökoensefelopati (Progresif Multifokal Lökoensefelopati = PML) bildirilmiştir.

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. İntersitisyel 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.

#### *Kolit*

Leflunomid ile tedavi edilen hastalarda mikroskobik kolit dahil olmak üzere kolit bildirilmiştir. Leflunomid tedavisi sırasında açıklanamayan kronik diyaresi olan hastalarda uygun tanı prosedürleri uygulanmalıdır.

#### *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 bağı fetal toksisite riskinin artmasına ilişkin spesifik veriler bulunmamaktadır. 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 olmak üzere llmelidir. Ardından, en az 14 günlük aradan sonra A771726 plazma konsantrasyonu ölümü yinelenmelidir. Eğer her iki plazma konsantrasyonu da 0.02 mg/l'nin altında ise, en az 3 aylık bir bekleme sresinden 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*

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

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim alışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

Leflunomid, hepatotoksik veya hematotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında veya hepatotoksik ilaçların kullanılmasından sonra bir arınma dönemi olmadan, leflunomid ile tedaviye başlandığında, yan etkiler artabilir (diğer tedavilerle birlikte kullanım konusunda bilgi için Bkz. Bölüm 4.4). 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 grlmştr. 2 hastada ilaçların her ikisine de devam ederken, 3 hastada leflunomid tedavisinin kesilmesinden sonra, tüm karaciğer enzim yükselmeleri normale dönmüştür. Diğer 5 hastada karaciğer enzimlerinde 3 katın üzerinde yükselme görülmüş, yükselme görülen bu hastaların da 2'si her iki ilaç tedavisine devam ederken, 3' ise leflunomid tedavisinin kesilmesini takiben düzelmiştir.

Romatoid artritli hastalarda leflunomid (10 - 20 mg/gün) ve metotreksat (10 - 25 mg/hafta) arasında farmakokinetik etkileşim gösterilmemiştir.

#### *Aşı uygulaması*

Leflunomid tedavisi sırasında uygulanan aşıların etkililiği ve güvenliği ile ilgili klinik veri mevcut değildir. Ancak canlı atenüe aşılar önerilmemektedir. Leflunomid 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.

### *NSAİİ/ Kortikosteroidler*

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

### *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.

#### *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:*

#### *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  $C_{maks}$  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  $C_{maks}$  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  $C_{maks}$  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  $C_{maks}$  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 HMG-CoA 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  $C_{maks}$  ve EAA<sub>0-24</sub> (sırasıyla 1.58 ve 1.54 kat) ve levonorgestrel  $C_{maks}$  ve EAA<sub>0-24</sub> (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'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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. RALEF gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Hastalara adetlerinin başlama döneminde gecikme veya gebelikten kuşkulananı olacak 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 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]) herhangi bir 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 birinin uygulanması önerilebilir (hedef konsantrasyon < 0.02 mg/l):

### *Bekleme Dönemi*

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

İlk A771726 plazma konsantrasyonu ölçümü, iki yıllık bekleme döneminden sonra yapılır. Daha sonra, en az 14 gün sonra A771726 plazma konsantrasyonu yeniden ölçülmelidir. Eğer her iki plazma konsantrasyonu da 0.02 mg/l'nin altında ise teratojenik risk beklenmez.

Örnek testlerle ilgili daha ileri bilgi için Ruhsat Sahibi ile iletişime geçiniz ( Bkz. 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 uygulanmasından sonra, en az 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 bekleme gerektirdiği 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, östrojen 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, RALEF 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 kaçınılmalıdır.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### Güvenlilik profili özeti

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. aftöz stomatit, ağızda ülserasyon), karın ağrısı, saç dökülmesinin artması, egzema, 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 ( $\geq 1/1.000$  -  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  -  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (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.

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

## **İyi huylu, kötü huylu ve sınıflanamayan neoplazmalar (kist ve polipler dahil)**

Bazı immünoşpresif 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, kutanöz nekrotizan vaskülit de içeren vaskülit.

### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

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)

Bilinmiyor: Pulmoner hipertansiyon

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Lenfatik kolit gibi mikroskobik koliti de içeren kolit, kollajenöz kolit, diyare, bulantı, kusma, oral mukoza bozuklukları (örn. Aftöz stomatit, ağız ülserasyonları), abdominal ağrı

Yaygın olmayan: Tat bozuklukları

Çok seyrek: Pankreatit

### **Hepatobilier hastalıklar**

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

Seyrek: Hepatit, sarılık/kolestaz

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

### **Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Yaygın: Saç dökülmesinde 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 bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Tenosinovit

Yaygın olmayan: Tendon rüptürü

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği

### **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), asteni

### **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 bildirilmesi 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 RALEF alan hastalarda kronik doz aşımı bildirimleri ve erişkin veya çocuklarda akut doz aşımı bildirimleri yapılmıştır. Doz aşımı olgu bildirimlerinin büyük çoğunluğunda herhangi bir advers olay bildirilmemiştir. Advers olaylar leflunomidin güvenlilik profili ile tutarlılık göstermiştir; en sık gözlenen advers olaylar 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 verilmesi önerilir. 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 (süspanسیون 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 ilaçlar

ATC kodu: L04AA13

#### İnsan farmakolojisi

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

#### Hayvan farmakolojisi

Leflunomid, hayvan artrit ve diğer otoimmün hastalık transplantasyon modellerinde temel olarak sensitizasyon fazı sırasında verildiğinde etkilidir. Leflunomidin immünomodülatuvar/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 hemen hemen tamama yakın olarak A771726'ya metabolize olur; bu da, *in vitro* olarak aktiftir ve terapötik etkiden sorumlu olduğu düşünölmektedir.

#### Etki mekanizması

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

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik

##### Romatoid artrit

Leflunomidin romatoid artrit tedavisindeki etkililiği 4 kontrollü çalışma (1 Faz II ve 3 Faz III) ile gösterilmiştir. Faz II çalışmada (YU203) aktif romatoid artriti olan 402 hasta plasebo (n=102), leflunomid 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) ya da 25 mg/gün (n=104) tedavilerine randomize edilmiştir. Tedavi süresi 6 ay olmuştur.

Faz III çalışmalarına katılan tüm leflunomid hastaları başlangıç dozu olarak 3 gün boyunca 100 mg dozu almıştır.

MN301 çalışmasında aktif romatoid artriti olan 358 hasta 20 mg/gün leflunomid (n=133), 2 g/gün sülfasalazin (n=133) ya da plasebo (n=92) tedavilerine randomize edilmiştir. Tedavi süresi 6 ay olmuştur.

MN303 çalışması, MN301 çalışmasının plasebo kolu olmaksızın opsiyonel 6 aylık kör sürdürölmesi olup 12 aylık leflunomid ve sülfasalazin tedavilerini karşılaştırmıştır.

MN302 çalışmasında aktif romatoid artriti olan 999 hasta 20 mg/gün leflunomid (n=501) ya da 7,5 mg/hafta dozla başlanıp 15 mg/hafta doza çıkılan metotreksat (n=498) tedavilerine randomize edilmiştir. Folat desteği opsiyonel olup yalnızca hastaların %10'nu kullanmıştır. Tedavi süresi 12 ay olmuştur.

US301 çalışmasında aktif romatoid artriti olan 482 hasta 20 mg/gün leflunomid (n=182), 7,5 mg/hafta dozla başlanıp 15 mg/hafta doza çıkılan metotreksat (n=182) ya da plasebo (n=118) tedavilerine randomize edilmiştir. Hastalar günde iki kez 1 mg folat almıştır. Tedavi süresi 12 ay olmuştur.

3 plasebo kontrollü çalışmada günde en az 10 mg leflunomid (YU203 çalışmasında 10 - 25 mg; MN301 ve US301 çalışmalarında 20 mg) romatoid artrit belirti ve semptomlarını azaltmada plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün bulunmuştur. ACR (Amerikan Romatoloji Koleji) yanıt oranları YU203 çalışmasında plasebo ile %27,7, 5 mg için %31,9, 10 mg için %50,5 ve 25 mg için %54,5 olmuştur. Faz III çalışmalarında ACR yanıt oranları leflunomid 20 mg/gün için %54,6 ve plasebo için %28,6 (çalışma MN301) bulunmuştur. Bu oranlar US301 çalışmasında sırasıyla %49,4 ve %26,3 olmuştur. Oniki aylık aktif tedavi sonrasında ACR yanıt oranı leflunomid hastalarında %52,3 (MN301/303 çalışmaları), %50,5 (MN302 çalışması) ve %49,4 (US301 çalışması) bulunmuştur; bu oran sülfasalazin hastalarında %53,8 (MN301/303 çalışmaları), metotreksat hastalarında %64,8 (MN302 çalışması) ve %43,9 (US301 çalışması) olmuştur. MN302 çalışmasında leflunomid metotreksattan anlamlı olarak daha az etkili bulunmuştur.

Bununla birlikte US301 çalışmasında leflunomid ve metotreksat arasında primer etkililik parametreleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Leflunomid ve sülfasalazin arasında fark gözlenmemiştir (MN301 çalışması). Leflunomid tedavisi etkisi 1 ayda gözlenmiş ve 3-6 ayda stabil hale gelerek tedavi boyunca sürmüştür.

Randomize, çift kör, paralel grup benzer etkililik çalışması leflunomidin iki farklı idame günlük dozunun (10 mg ve 20 mg) rölatif etkililiğini karşılaştırmıştır. Sonuçlardan 20 mg idame dozunun etkililik ve 10 mg idame dozun güvenlilik açısından üstün olduğu sonucuna varılabilir.

#### Pediyatrik popülasyon

Leflunomid, çok merkezli, randomize, çift kör, aktif kontrollü bir çalışmada poliartiküler tutulumlu juvenil romatoid artritli 94 hastada (her kolda 47 hasta) denenmiştir. Başlangıç tipinden bağımsız olarak aktif poliartiküler tutulumlu JRA hastaları 3-17 yaş arasında olup daha önce metotreksat ya da leflunomid kullanmamıştır. Bu çalışmada leflunomidin yükleme ve idame dozu vücut ağırlığına göre üç kategoriye ayrılmıştır: <20 kg, 20-40 kg ve >40 kg.

Onaltı haftalık tedavinin ardından yanıt oranlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecede metotreksat lehine olmuştur [(JRA iyileşme tanımı (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 görünmektedir, fakat daha hafif hastalarda kullanılan doz nispeten daha düşük maruziyetle sonuçlanmaktadır (Bkz. Bölüm 5.2). Bu veriler etkili ve güvenli doz önerilmesi için yeterli değildir.

#### Psöriyatik artrit

Leflunomidin etkililiği, 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 bulunmuştur: PsARC (Psöriyatik Artrit tedavisi Yanıt Kriterleri) yanıt oranı 6 ayda leflunomid grubunda %59 ve plasebo grubunda %29,7 olmuştur (p<0,0001). Leflunomidin fonksiyonları iyileştirme ve cilt lezyonlarını azaltma etkisi orta derecede bulunmuştur.

#### Pazarlama Sonrası Çalışmalar

Randomize bir çalışmada, başlangıçtaki üç günlük çift kör dönemde, iki paralel grupta ya 20 mg ya da 100 mg leflunomid alan, DMARD tedavisi geçmişi olmayan erken romatoid artritli

hastalarda (n=121) klinik etkinlik yanıt oranı değerlendirilmiştir. Başlangıç periyodunu izleyen 3 aylık açık etiketli idame periyodunda her iki grup da günlük 20 mg leflunomid kullanmıştır. Yükleme dozu rejiminin kullanıldığı popülasyonda genel yarar da artış gözlenmemiştir. Her iki tedavi grubundan elde edilen güvenlik verileri leflunomidin bilinen güvenlik profili ile uyumludur; fakat gastrointestinal advers olay ve karaciğer enzim artışı insidansı, 100 mg'lık leflunomid yükleme dozu alan hastalarda daha yüksek olma eğilimine sahiptir.

## 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 <sup>14</sup>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 olarak saptanmıştır. Plazmada saptanan tek radyo-işaretli metabolit A771726 olmuştur. Bu metabolit, esas olarak RALEF'in bütün *in vivo* aktivitesinden sorumludur.

### Emilim

<sup>14</sup>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 (albümin) 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 varfarin 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 açıdan bir anlamı olduğu gösterilmemiştir. A771726'nın yüksek proteine bağlanma oranına bağlı olarak görünür dağılım hacmi düşüktür (yaklaşık 11 litre). Eritrositlerde tercihli bir uptake bulunmamaktadır.

### Biyotransformasyon

Leflunomid, bir primer (A771726) ve TFMA (4-triflorometilanilin) 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 hücrel fraksiyonlarda olduğu gösterilmiştir. Simetidin (non-spesifik sitokrom P450 inhibitörü) ve rifampisin (non-spesifik sitokrom P450 indükleyicisi) ile yapılan etkileşim araştırmaları *in vivo* CYP enzimlerinin leflunomid metabolizmasıyla yalnız küçük bir oranda ilişkili olduğunu göstermektedir.

#### Eliminasyon

A771726'nın eliminasyonu yavaş ve sanal klerensin yaklaşık 31 ml/saat olmasıyla karakterizedir. Hastalardaki eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 haftadır. Radyoaktif işaretli leflunomid dozunun uygulanmasından sonra, radyoaktivite muhtemelen safra eliminasyonu ile 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 glukuronat 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 döngünün engellenmesiyle sağlandığı düşünülmektedir.

#### Doğrusal/Doğrusal olmayan durum

Romatoid artritli 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

3 hemodiyaliz hastasına ve 3 sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) uygulanan hastaya 100 mg'lık tek bir oral leflunomid dozu verilmiştir. SAPD deneklerinde A771726 farmakokinetiğinin sağlıklı gönüllülerdekine benzer olduğu görülmüştür. Hemodiyaliz deneklerinde A771726'nın 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 klerensi hepatik metabolizma ve biliyer sekresyon yoluyla gerçekleşmektedir. Bu prosesler karaciğer disfonksiyonundan etkilenebilir.

##### Pediyatrik popülasyon

Oral leflunomid alımından sonra A771726'nın farmakokinetiği, poliartiküler tutulumlu JRA olan 3 ila 17 yaş arasındaki 73 pediyatrik hastada araştırılmıştır. Bu araştırmaların popülasyon farmakokinetiği analizi sonuçları, vücut ağırlığı  $\leq 40$  kg olan pediyatrik hastalarda, erişkin romatoid artritli hastalara kıyasla A771726'ya daha düşük sistemik maruziyet (Css ile ölçülmüş) olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

##### Geriyatrik popülasyon

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

### 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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) yansıtılmıştır. Sıçanlarda ve köpeklerde Heinz cisimcikleri ve/veya Howell-Jolly cisimcikleri saptanılmıştır. Kalp, karaciğer, kornea ve solunum sistemi üzerindeki diğer etkiler, immünosupresyona bağlı enfeksiyonlar şeklinde açıklanabilmifitir. Hayvanlardaki toksisitenin insanlardaki terapötik dozlara eşdeğer dozlarda olduğu saptanılmıştır.

Leflunomidin mutajenik olmadığı görölmüştür. Bununla birlikte, minör metabolit olan TFMA (4-triflorometilanilin), *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 göstermemifitir. Farelerle yapılan bir karsinojenisite araştırmasında, en yüksek doz grubundaki erkeklerde malign lenfoma insidansında bir artış oluşmuştur; bunun leflunomidin immünosupresif aktivitesine bağlı olduğu düşünölmektedir. Dişi farelerde bronşiolo-alveoler adenomların ve akciğer karsinomlarının insidansında doza bağlı bir artış kaydedilmifitir. 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:

Mikrokristalin Selöloz

Laktoz monohidrat

Mısır nişastası 1500

Povidon

Krospovidon

Koloidal Silikon dioksit

Magnezyum stearat

Film kaplama:

Opadry II Beyaz OY-LS-28908

Hipromelloz 15cP (E464)

Hipromelloz 3cP (E464)

Hipromelloz 50cP (E464)

Laktoz monohidrat

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol/PEG 4000

## **6.2. Geçimsizlikler**

Yeterli veri yoktur.

## **6.3. Raf ömrü**

36 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Şişeyi sıkıca kapalı tutunuz.

30 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Tabletler, desikant saşeyi içeren, emniyet halkalı kapaklı beyaz opak yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişelerde ambalajlanır.

Ambalaj içeriği: 30 film kaplı tablet.

## **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**

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4

34349-Esentepe-İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

## **8. RUHSAT NUMARASI**

227/97

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**