KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BAGEDA 20 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet etkin madde olarak 20 mg leflunomid içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz Monohidrat (inek sütü kaynaklı)	67 mg
Laktoz Anhidrus (inek sütü kaynaklı)	52,2 mg
Sodyum nişasta glikolat	15 mg
Gün batımı sarısı FCF (E110)	0,0036 mg
Tartrazin (E102)	0,028 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Açık sarı renkli, yuvarlak bikonveks her iki yüzü düz film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BAGEDA, 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 leflunomid tedavisine başlanırken yarar/risk oranı göz önüne alınarak dikkatle değerlendirilmelidir.

Bunun yanı sıra, BAGEDA'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 (Bkz. Bölüm 4.4).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Bu tedavi romatoid artrit ve psöriyatik artritin 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.

- BAGEDA tedavisine başlamadan önce,
- Tedavinin ilk 6 ayı boyunca 2 haftada bir ve
- Daha sonra da 8 haftada bir (Bölüm 4.4.'e de bakınız).

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

- Romatoid artrit: BAGEDA 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 leflunomiddir.

- Psöriyatik artrit: BAGEDA tedavisine 3 gün, günde 100 mg yükleme dozu ile başlanır. Önerilen idame dozu günde bir kez 20 mg leflunomiddir (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:

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

Leflunomid, jüvenil romatoid artritte (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 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.).

- 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 yinelenebilir.
- İsteyerek veya istemeden gerçekleşen gebelik durumunda yapılması gerekenler ve arınma prosedürleri için bkz. Bölüm 4.6.'ya.

Karaciğer reaksiyonları

Leflunomid tedavisi sırasında, seyrek, ancak bazıları ölümle 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. BAGEDA 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, BAGEDA 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 diğer 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 hematotoksisite), 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 çok seyrek olarak 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 BAGEDA 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, nadir pulmoner hipertansiyon vakaları da dahil olmak üzere,

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 artırabilir. Leflunomid alan hastalarda periferik nöropati gelişiyorsa, 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 bağlı fetal toksisite riskinin artmasına ilişkin spesifik veriler bulunmamaktadır. Bu spesifik riski değerlendirmek üzere hayvan araştırmaları yapılmamıştır. Olası herhangi bir riski en aza indirgemek 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 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.

Her bir BAGEDA film tablet 1,19 mg sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

İyonize kalsiyum düzeylerinin sonuçlarıyla etkileşim

Leflunomid ve/veya teriflunomid (leflunomidin aktif metaboliti) ile tedavi sırasında iyonize kalsiyum düzeyi ölçümleri, kullanılan iyonize kalsiyum analiz cihazının türüne (örn. kan gaz analizörü) bağlı olarak hatalı bir şekilde düşük değerler gösterebilir. Bu nedenle, leflunomid veya teriflunomid tedavisi gören hastalarda gözlenen düşük iyonize kalsiyum seviyelerinin doğruluğu sorgulanmalıdır. Şüpheli ölçümlerin olması durumunda, toplam albümine göre ayarlanan serum kalsiyum konsantrasyonunun tespit edilmesi önerilmektedir.

Gün batımı sarısı FCF

BAGEDA her dozunda 0,0036 mg gün batımı sarısı içerir. Gün batımı sarısı alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

Tartrazin

BAGEDA her dozunda 0,028 mg tartrazin içerir. Tartrazin alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

Laktoz

BAGEDA laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları 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 görülmüştür. 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'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.

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 antienflamatuar 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 etkileşmenin 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. Oral kontraseptiflerle 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 substraları (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_{0-24} (sırasıyla 1,58 ve 1,54 kat) ve levonorgestrel C_{maks} ve EAA_{0-24} (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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında leflunomidin aktif metaboliti A771726'nın uygulanmasının ciddi doğum defektlerine neden olabileceğinden şüphelenilmiştir. BAGEDA gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3.).

Hastalara adetlerinin başlama döneminde gecikme veya gebelikten kuşkulanılacak 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, fetüsün A771726'nın toksik konsantrasyonlarına maruz kalmamasını garanti etmek amacıyla aşağıdaki prosedürlerden biri 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 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, 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, BAGEDA emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda gerçekleştirilen fertilite çalışmalarının sonuçları erkek ve dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir, ancak tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında erkek üreme organları üzerinde istenmeyen etkiler gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

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

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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 – <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 – <1/100); seyrek (≥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.

İmmünosupresif 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)

Bilinmiyor: Bazı immünosupresif ajanların kullanımı ile malignite riski, özellikle lenfoproliferatif bozukluklar artmaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni (lökositler >2 x 10^9/l).

Yaygın olmayan: Anemi, hafif trombositopeni (trombosit <100 x 10^9/l).

Seyrek: Pansitopeni (olasılıkla antiproliferatif mekanizmalar aracılığıyla), lökopeni (lökosit <2 x 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 vasküliti 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, 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, bilüribin).

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 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 eritematozus, püstüler psöriyazis, psöriyazda kötüleşme ve eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç reaksiyonu (DRESS).

Kas–iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Tenosinovit.

Yaygın olmayan: Tendon rüptürü.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: 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), 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 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 leflunomid 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 güvenilirlik 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 (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 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 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 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 sürdürülmesi 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 jüvenil romatoid artritli 94 hastada (her kolda 47 hasta) çalışılmıştır. 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) ≥%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 etkililik 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 yararda 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 bağsak 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 olarak saptanmıştır. Plazmada saptanan tek radyo-işaretli metabolit A771726 olmuştur. Bu metabolit, esas olarak BAGEDA'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 absorbsiyon 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-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 oluştuğu 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 eliminasyonuyla 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 aktif 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.

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

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 ≤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 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 seklinde açıklanabilmiştir. 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 malign lenfoma insidansında bir artış oluşmuştur; bunun leflunomidin immünosupresif aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Dişi farelerde bronşiolo-alveoler adenomların ve akciğer karsinomlarının insidansında doza bağlı 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

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Laktoz anhidrus (inek sütü kaynaklı)

Mısır nişastası prejelatinize

Hidroksipropil selüloz (HPC) LH-11

Polivinil prolidon K30

Sodyum nişasta glikolat
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum Stearat
Polivinil alkol
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol/PEG
Talk
Sarı demir oksit (E172)
Tartrazin (E102)
Gün batımı sarısı FCF (E110)

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, Alu-OPA / Alu-PVC blister ambalajda, 30 adet.

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

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Bağcılar / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2015/896

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 26.11.2015

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

22.09.2020