

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RALEF 20 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir film kaplı tablet;

Leflunomid 20 mg

#### **Yardımcı madde(ler):**

Laktoz monohidrat 38.40 mg

Sarı demir oksit km.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Sarı, yuvarlak, bikonveks, tek yüzü çentikli tabletlerdir. Çentiğin amacı tabletleri eşit yarımlara bölmek içindir. Tablet eşit yarımlara bölünebilir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

Hepatotoksik ya da hematotoksik DMARD'larla (örn. metotreksat) yapılan yakın tarihli veya eş zamanlı tedaviler ciddi yan etki riskinde artışla sonuçlanabilir; bu nedenle RALEF 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.

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

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

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

RALEF tedavisine başlamadan önce,

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

#### **Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:**

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

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

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

#### **Uygulama şekli:**

RALEF tabletler yeterli 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 artritte etkinliği ve güvenliliği gösterilmediği için, 18 yaş altındaki hastalarda önerilmez. (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).

#### **Geriatrik popülasyon:**

65 yaşın üzerindeki hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

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

Leflunomid aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

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

- RALEF hastalara yalnızca tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.
- Hepatotoksik veya hematotoksik DMARD'ların (örn. metotreksat) birlikte kullanımı önerilmez.
- Leflunomidin aktif metaboliti A771726 uzun bir yarılanma ömrüne (sıklıkla 1 ila 4 hafta) sahiptir. Leflunomid tedavisi kesildikten sonra bile, ciddi istenmeyen etkiler oluşabilir (örn. hepatotoksisite, hematotoksisite veya alerjik reaksiyonlar, aşağıya bakınız). Bu nedenle, böyle toksik etkiler oluşursa veya başka bir nedenle A771726'nın vücuttan hızla uzaklaştırılması gerekirse, arınma prosedürü uygulanmalıdır. Prosedür, klinik olarak gerekli olduğunda yinelenmelidir.
- Arınma prosedürleri veya isteyerek veya istemeden gerçekleşen gebelik durumunda yapılması gerekenler için bölüm 4.6'ya bakınız.

#### *Karaciğer reaksiyonları*

Leflunomid tedavisi sırasında, seyrek, ancak bazıları ölümlü sonuçlanan ağır karaciğer hasarı olguları bildirilmiştir. Olguların çoğu tedavinin ilk 6 ayında görülmüştür. Bu olgularda sıklıkla diğer hepatotoksik ilaç kullanımı da mevcuttur. Önerilere sıkıca uyulmasının esas olduğu belirtilmelidir. ALT (SGPT), tedaviye başlamadan önce ve tedavinin ilk 6 ayı boyunca (2 haftada bir) tam kan sayımı ile aynı sıklıkta ve daha sonra her 8 haftada bir kontrol edilmelidir.

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

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

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

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

#### *Hematolojik reaksiyonlar*

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

Önceden anemi, lökopeni ve/veya trombositopenisi olan hastalarda ve aynı zamanda azalmış kemik iliği fonksiyonu olanlarda veya kemik iliği baskılanması riski taşıyanlarda hematolojik bozukluk riski artmaktadır. Bu tip etkiler ortaya çıkarsa, A771726'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 diğer immünosüpresif ajanlarla (metotreksat haricinde, bakınız bölüm 4.5) birlikte kullanımı ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Özellikle uzun süreli tedavilerde kombinasyon tedavisi ile bağlantılı riskler bilinmemektedir. Bu tip tedaviler aditif veya hatta sinerjistik toksisiteye neden olabileceğinde (örn. hepato- veya hematotoksiste), diğer bir DMARD (örn. metotreksat) ile kombinasyon önerilmez.

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

#### *Diğer Tedavilere Geçiş*

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

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

#### *Deri reaksiyonları:*

Ülseratif stomatit olgularında leflunomid uygulaması kesilmelidir.

RALEF kullanan hastalarda çok seyrek olarak Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz olguları bildirilmiştir. Böyle ağır reaksiyonlarla ilgili kuşku uyandıracak cilt ve/veya mukoza reaksiyonları görülür görülmez, RALEF ve diğer olasılıkla ilişkili ilaçlar ile tedavi kesilmeli ve hemen ilaç arınma prosedürü başlatılmalıdır. Böyle olgularda tam bir arınma esastır. Bu tipte olgularda leflunomide yeniden maruz kalma kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız).

#### *Enfeksiyonlar:*

İmmünoşüpresif 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 immünoşüpresiflerden leflunomidi alan hastalarda seyrek olarak İlerleyici Çok Odaklı Lökensefeloopati (Progresif Multifokal Lökensefeloopati = PML) rapor edilmiştir.

Tüberküloz reaktivasyonu riski nedeniyle tüberkülin reaktivitesi bulunan hastalar dikkatle izlenmelidir.

#### *Solunum reaksiyonları*

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

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

#### *Kan basıncı*

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

#### *Üreme (Erkekler için öneriler)*

Erkek hastalar, erkek-aracılı fetal toksisiteden haberdar olmalıdır. Leflunomid tedavisi sırasında güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanımı garanti edilmelidir.

Erkeğe bağlı fetal toksisite riskinin artmasına ilişkin spesifik veriler bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bu spesifik riski değerlendirmek üzere hayvan araştırmaları yapılmamıştır.

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

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

#### *Arınma Prosedürü*

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

#### *Laktoz*

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

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

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Aşı Uygulaması*

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

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi X'dir.

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

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

RALEF gebelikte kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

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

### **Gebelik dönemi**

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

Yapılan küçük bir prospektif çalışmada (n=64) leflunomid almakta iken planlamadan gebe kalıp konsepsiyon sonrası en çok 3 hafta süre ile ilaç almış ve ardından ilaç arındırma prosedürü uygulanmış kadınlardaki majör yapısal bozuklukların genel oranında (%5.4) karşılaştırma gruplarına göre (hastalığa göre eşleştirme yapılan grupta %4.2 [n=108] ve sağlıklı gebe kadınlarda %4.2 [n=78]) hiçbir anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0.13).

Leflunomid tedavisi almakta olan ve gebe kalmak isteyen kadınlar için, fetusun A771726'nın toksik konsantrasyonlarına maruz kalmamasını garanti etmek amacıyla aşağıdaki prosedürlerden biri uygulanabilir (hedef konsantrasyon < 0.02 mg/l):

#### *Bekleme Dönemi*

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

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

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

#### *Arınma Prosedürü;*

Leflunomid tedavisi kesildikten sonra:

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

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

Doğurganlık potansiyeline sahip kadınlara, gebe kalmadan önce, tedavinin kesilmesini takiben 2 yıl beklemeleri gerektiği anlatılmalıdır. Eğer güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanarak 2 yıl beklenmesi pratik bulunmazsa, profilaktik olarak arınma prosedürü önerilir.

Hem kolestiramin, hem de aktif kömür tozu, estrogen ve progesteron emilimini bozabileceğinden, arınma prosedürü sırasında oral kontraseptifler doğum kontrolünü garanti etmez. Başka bir doğum kontrol yöntemi önerilmelidir.

### **Laktasyon dönemi**

Hayvan çalışmaları 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 kaçınmalıdırlar.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

Beklenen sıklıkların sınıflaması:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); 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.

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

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

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

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Lökopeni (lökositler  $> 2$  G/l)

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

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

Çok seyrek: Agranülositoz

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

#### **Bağıışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın: Hafif alerjik reaksiyonlar

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

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: CPK artışı

Yaygın olmayan: Hipokalemi, hiperlipidemi, hipofosfatemi

Seyrek: LDH artışı

Bilinmiyor: Hipoürisemi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Anksiyete

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Parestezi, baş ağrısı, sersemlik

Çok seyrek: Periferik nöropati

#### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Kan basıncında hafif yükselme

Seyrek: Kan basıncında ciddi yükselme

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalıkları (fatal olabilen interstisyel pnömonitis dahil)

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

Yaygın olmayan: Tat bozuklukları

Çok seyrek: Pankreatit

#### **Hepato-bilier hastalıklar**

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

Seyrek: Hepatit, sarılık/kolestaz

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

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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

Yaygın olmayan: Ürtiker

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

#### **Kas - iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları**

Yaygın: Tenosinovit

Yaygın olmayan: Tendon rüptürü

#### **Böbrek ve üriner hastalıklar**

Bilinmiyor: Böbrek yetersizliği

#### **Üreme sistemi ve meme bozuklukları**

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

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

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

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Semptomlar

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

Tedavi

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

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

Bu işlemler, klinik olarak gerekirse tekrarlanabilir.

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif immunosupresif ajanlar

ATC kodu: L04AA13.

#### İnsan farmakolojisi

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

#### Hayvan farmakolojisi

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

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

#### Etki mekanizması

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

#### Romatoid artritis

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Pediyatrik hastalar

Leflunomid, tek birçok merkezli, randomize, çift kör, aktif kontrollü çalışmada poliartiküler tutulumlu juvenil romatoid artriti 94 hastada (her kolda 47 hasta) denenmiştir. Hastalar 3-17 yaş arasında, aktif poliartiküler tutulumlu juvenil romatoid artriti kişiler olup, başlangıç tipine veya daha önce leflunomid veya metotreksat kullanmamış olmalarına göre ayrılmamışlardı. Bu çalışmada, leflunomidin yükleme ve idame dozu ağırlığa göre 3 kategoriye ayrılmıştı: <20 kg, 20-40 kg, ve >40 kg. Onaltı haftalık tedaviden sonra, juvenil romatoid artritte yanıt oranlarındaki farklılık, istatistik olarak anlamlı derecede metotreksat lehine idi (İyileşmenin tanımı (Definition of

Improvement; DOI)  $\geq$ %30 (p=0.02). Yanıt verenlerde, bu yanıt 48 hafta boyunca korunmuştu (bkz. bölüm 4.2).

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

### Psöriatik artrit

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

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

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Leflunomid barsak duvarında ve karaciğerde ilk geçiş metabolizmasıyla (halka açılması) hızla aktif metaboliti olan A771726'ya dönüşür. Üç sağlıklı gönüllüde radyo-işaretli <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 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 warfarin ile yapılan *in vitro* plazma proteine bağlanma etkileşim araştırmalarında bir etkileşim gösterilmemiştir. Benzer araştırmalarda, ibuprofen ve diklofenakın A771726'nın yerine geçemediği gösterilmiştir. Buna karşın, tolbutamid varlığında A771726'nın bağlanmamış fraksiyonu 2-3 kat artmıştır. A771726, ibuprofen, diklofenak ve tolbutamidin yerine geçmiştir; ancak bu ilaçların bağlanmamış fraksiyonu yalnızca %10-50 oranında artmıştır. Bu etkilerin klinik anlamda bir anlamı olduğu gösterilmemiştir. A771726'nın yüksek proteine bağlanma oranına bağlı olarak görünür dağılım hacmi düşüktür (yaklaşık 11 l). Eritrositlerde tercihli bir uptake bulunmamaktadır.

#### Biyotransformasyon

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

#### Eliminasyon

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

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

#### Doğrusal/Doğrusal olmayan durum

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

#### **Hastalardaki karakteristik özellik**

##### Böbrek yetmezliği

Üç hemodiyaliz hastasına ve 3 sürekli peritoneal diyaliz (CAPD) hastasına 100 mg'lık tek bir oral leflunomid dozu verilmiştir. CAPD deneklerinde A771726 farmakokinetiğinin sağlıklı gönüllülerdekine benzer olduğu görülmüştür. Hemodiyaliz deneklerinde A771726'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 klirensi hepatik metabolizma ve biliyer sekresyon yoluyla gerçekleşmektedir. Bu prosesler karaciğer disfonksiyonundan etkilenebilir.

#### Pediyatrik popülasyon

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

#### Geriatrik popülasyon

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Farelerde ve sıçanlardaki akut toksisite araştırmalarında oral ya da intraperitoneal yolla uygulanan leflunomid araştırılmıştır. Farelere 3 aya, sıçanlara ve 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 ve sistemi üzerindeki diğer etkiler, immünosupresyona bağlı enfeksiyonlar şeklinde açıklanabilmektedir. Hayvanlardaki toksisitenin insanlardaki terapötik dozlara eşdeğer dozlarda olduğu saptanmıştır.

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

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

Leflunomid, hayvan modellerinde antijenik bulunmamıştır.

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Tablet:

Mikrokristalin Selüloz

Laktoz monohidrat

Mısır nişastası 1500

Povidon

Krospovidon

Koloidal Silikon dioksit

Magnezyum stearat

Film kaplama:

OY-SR-6497

Hipromelloz

Polietilen Glikol

Titanyum dioksit (E171)

Talk

Sarı demir oksit

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçersizdir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

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

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

30 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

Tabletler, HDPE 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**

227/98

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

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:-

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-