

Arava®

M R F

Sanofi AB

Filmdragerad tablett 10 mg

(vit till nästan vit, rund med ZBN graverat på ena sidan, storlek 7,1 mm x 7,1 mm)

Immunmodulerande medel

Aktiv substans:

Leflunomid

ATC-kod:

L04AA13

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Arava® filmdragerad tablett 10 mg och 20 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2018-07-30.

Indikationer

Leflunomid är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

- aktiv reumatoid artrit såsom ett "sjukdomsmodifierande antireumatiskt medel" (s.k. DMARD),
- aktiv psoriasisartrit.

Nyligen genomförd eller samtidig behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska DMARD (t ex metotrexat) kan resultera i ökad risk för allvarliga biverkningar. Därför måste nytta/risk aspekter nogra beaktas vid start av leflunomidbehandling.

Byte från leflunomid till annat DMARD utan att genomföra wash-out procedur (se avsnitt Varningar och försiktighet) kan medföra ökad risk för biverkningar även lång tid efter bytet.

Kontraindikationer

- Överkänslighet (särskilt tidigare Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme) mot den aktiva substansen, mot den aktiva huvudmetaboliten teriflunomid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Patienter med försämrad leverfunktion.
- Patienter med allvarlig immundefekt, t ex AIDS.
- Patienter med signifikant försämrad benmärgsfunktion eller signifikant anemi, leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni av annan orsak än reumatoid- eller psoriasisartrit.
- Patienter med allvarliga infektioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Patienter med måttlig till allvarlig njursvikt, då data är otillräckliga för denna patientgrupp.
- Patienter med allvarlig hypoproteinemi, t ex vid nefrotiska syndrom.

- Gravida kvinnor eller fertila kvinnor som ej använder preventivmedel under behandling med leflunomid så länge som plasmanivåerna av den aktiva metaboliten är högre än 0,02 mg/l (se avsnitt Graviditet). Graviditet ska uteslutas innan behandling med leflunomid startas.
- Ammande kvinnor (se avsnitt Amning).

Dosering

Behandlingen ska initieras och övervakas av specialister med erfarenhet av behandling av reumatoid artrit och psoriasisartrit. Alaninaminotransferas (ALAT) eller serum glutamopyruvattransferas (SGPT) och en komplett blodstatus (inklusive differentialräkning av vita blodkroppar) måste utföras samtidigt och med samma frekvens:

- innan behandling med leflunomid insätts,
- varannan vecka under de första sex månaderna av behandlingen och
- därefter var åttonde vecka (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

- Vid reumatoid artrit: Behandling med leflunomid inleds vanligen med en startdos på 100 mg en gång om dagen under 3 dagar. Uteslutande av startdosen kan minska risken för biverkningar (se avsnitt Farmakodynamik).
Rekommenderad underhållsdos är 10 mg - 20 mg en gång dagligen beroende på sjukdomens svårighetsgrad (aktivitet).
- Vid psoriasisartrit: Behandling med leflunomid inleds med en startdos på 100 mg en gång dagligen under 3 dagar.

Rekommenderad underhållsdos är 20 mg leflunomid en gång per dag (se avsnitt Farmakodynamik).

Behandlingseffekt ses vanligtvis efter 4 till 6 veckor och ytterligare effekt kan ses under 4 till 6 månader.

Dosjustering krävs ej för behandling av patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Dosjustering för äldre över 65 år är inte nödvändig.

Pediatrik population

Arava rekommenderas inte för användning hos patienter under 18 års ålder eftersom effekt och säkerhet inte har visats vid juvenil reumatoid artrit (JRA) (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Administreringsätt

Arava tabletter är avsedda för oral användning. Tabletterna ska sväljas hela med tillräcklig mängd vätska. Absorptionen av leflunomid påverkas ej av samtidigt födointag.

Varningar och försiktighet

Samtidig behandling med hepatotoxiska och hematotoxiska DMARDs (t ex metotrexat) kan ej tillrådas.

Den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, har lång halveringstid, vanligtvis 1 till 4 veckor. Allvarliga biverkningar kan inträffa (t ex hepatotoxicitet, hemotoxicitet eller allergiska reaktioner, se nedan), även om leflunomidbehandlingen har avslutats. Därför ska en wash-out procedur genomföras när sådan

toxicitet inträffar eller när A771726 av någon annan anledning snabbt behöver elimineras ut ur kroppen. Proceduren kan upprepas om nödvändigt ur klinisk synpunkt.

För wash-out procedurer och andra rekommenderade åtgärder vid önskad eller oplanerad graviditet, se avsnitt Graviditet.

Leverreaktioner

Sällsynta fall av allvarlig leverskada, även fall med dödlig utgång, har rapporterats i samband med användning av leflunomid. De flesta fallen inträffade under de första 6 månaderna av behandlingen. Samtidig behandling med andra hepatotoxiska läkemedel var vanligt förekommande. Det är därför viktigt att övervakningsrekommendationerna följs noga.

ALAT måste kontrolleras innan behandlingen med leflunomid sätts in och med samma intervall som blodstatus görs (varannan vecka) under de första sex månaderna av behandlingen och därefter var åttonde vecka.

För ALAT-stegringar mellan 2 och 3 gånger det övre normalvärdet, kan en dossänkning från 20 mg till 10 mg övervägas och en veckovis övervakning av laboratorievärden måste då utföras. Om ALAT-stegringarna fortsätter att överskrida den övre normalgränsen mer än tvåfaldigt eller om ALAT-stegringarna är mer än 3-faldiga den övre normalgränsen måste leflunomidbehandlingen avbrytas och en wash-out procedur påbörjas. Det rekommenderas att övervakning av leverenzymmer fortsätter efter det att man avslutat leflunomidbehandlingen fram tills dess att levervärdena har normaliserats.

På grund av risk för additiva hepatotoxiska effekter rekommenderas att alkohol undviks under behandling med leflunomid.

Eftersom den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, har hög proteinbindningsgrad och elimineras via levermetabolism och biliär sekretion, förväntas plasmanivåer av A771726 öka hos patienter med hypoproteinemi. Arava är kontraindicerat hos patienter med svår hypoproteinemi eller allvarlig försämring av leverfunktionen (se avsnitt Kontraindikationer).

Hematologiska reaktioner

Samtidigt som ALAT bestäms görs en komplett räkning av blodkroppar, inklusive räkning av vita blodkroppar med differentialräkning och trombocyter, detta måste utföras innan behandling med leflunomid påbörjas samt varannan vecka under de första sex månaderna av behandling och därefter var åttonde vecka.

Patienter med existerande anemi, leukopeni och/eller trombocytopeni samt patienter med nedsatt benmärgsfunktion eller risk för benmärgssuppression, har ökad risk för hematologiska rubbningar. Om sådana effekter förekommer, ska en wash-out (se nedan) för att reducera plasmanivåerna av A771726 övervägas.

I fall av svåra hematologiska reaktioner, inklusive pancytopeni, ska Arava samt annan myelosuppressiv behandling som ges samtidigt avbrytas och wash-out procedur för leflunomid påbörjas.

Kombinationer med andra behandlingar

Användning av leflunomid tillsammans med antimalariamedel som används vid reumatiska sjukdomar (t ex klorokin och hydroxiklorokin), intramuskulärt eller oralt guld, D-penicillamin, azatioprin och andra immunosuppressiva medel inklusive tumörnekrosfaktor-alfa-hämmare har ännu inte studerats tillräckligt i randomiserade studier (med undantag av metotrexat, se avsnitt Interaktioner). Risken förenad med kombinationsbehandling, särskilt vid långtidsbehandling, är okänd. Eftersom sådan behandling kan leda till ökad eller till och med synergistisk toxicitet (t ex hepato- eller hematotoxicitet), tillråds inte kombination med annat DMARD (t ex metotrexat).

Samtidig administrering av teriflunomid med leflunomid rekommenderas ej, då leflunomid är teriflunomids modersubstans.

Byte till andra behandlingar

Eftersom leflunomid kvarstår länge i kroppen, kan byte till ett annat DMARD (t ex metotrexat) utan att man genomför en wash-out period (se nedan) ytterligare öka risken även efter lång tid efter bytet (såsom kinetisk interaktion, organtoxicitet).

Tidigare behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska läkemedel (t ex metotrexat) kan resultera i ökade biverkningar. Därför måste nytta/risk aspekter noga beaktas vid start av leflunomidbehandling och tätare övervakning rekommenderas under den första tiden efter bytet.

Hudreaktioner

Vid ulcerös stomatit ska leflunomidbehandling avbrytas.

Mycket sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats hos patienter som behandlas med leflunomid. Så fort reaktioner i hud och/eller slemhinna, som väcker misstanke om sådana svåra reaktioner, observeras ska Arava samt annan behandling som möjligen kan sammankopplas med reaktionen avbrytas. Wash-out procedur för leflunomid ska påbörjas omedelbart. En fullständig wash-out är nödvändig i sådana fall. Återexponering för leflunomid är i sådana fall kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Pustulös psoriasis och förvärrad psoriasis har rapporterats efter användning av leflunomid. Utsättning av behandling kan övervägas med hänsyn till patientens sjukdom och anamnes.

Infektioner

Det är känt att läkemedel med immunosuppressiva egenskaper - som leflunomid - kan göra patienter mer känsliga för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner. Infektionerna kan vara av mer allvarlig natur och kan därför kräva tidig och intensiv behandling. I det fall då allvarlig, okontrollerad infektion inträffar, kan det vara nödvändigt att avbryta leflunomidbehandlingen och påbörja utsöndringsproceduren såsom beskrivs nedan.

Sällsynta fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som fått leflunomid och andra immunosuppressiva läkemedel.

Innan behandling inleds bör alla patienter utvärderas avseende aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos enligt lokala rekommendationer. Detta kan innefatta anamnes, möjlig tidigare

kontakt med tuberkulos, och/eller lämplig screening såsom lungröntgen, tuberkulinprov och/eller IGRA-test (interferon gamma release assay) där tillämpligt. Förskrivare erinras om risken för falskt negativa resultat på tuberkulinprov, särskilt hos svårt sjuka eller immunsupprimerade patienter. Patienter med tuberkulos i anamnesen bör monitoreras noggrant på grund av risken för reaktivering av infektionen.

Reaktioner i andningsvägarna

Interstitiell lungsjukdom och sällsynta fall av pulmonell hypertension har rapporterats vid behandling med leflunomid (se avsnitt Biverkningar). Patienter som tidigare haft interstitiell lungsjukdom kan löpa en ökad risk för dessa tillstånd. Interstitiell lungsjukdom kan vara fatal och den kan uppkomma akut under behandlingen. Lungsymtom som hosta och dyspné kan vara en anledning till att avbryta behandlingen och föranstalta om vidare utredning.

Perifer neuropati

Fall av perifer neuropati har rapporterats hos patienter som får Arava. Tillståndet förbättrades för de flesta patienter efter att behandlingen med Arava avbrutits. Studieresultat visade dock stor spridning och vissa patienter hade ihållande symptom. Högre ålder än 60 år, samtidig behandling med neurotoxiska läkemedel och diabetes kan öka risken för perifer neuropati. Om en patient som tar Arava utvecklar perifer neuropati, överväg att avbryta behandlingen med Arava och överväg att utföra proceduren för läkemedelselimination (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kolit

Kolit, inräknat mikroskopisk kolit, har rapporterats hos patienter som behandlas med leflunomid. Patienter som behandlas med leflunomid och får oförklarlig kronisk diarré ska genomgå lämpliga diagnostiska förfaranden.

Blodtryck

Blodtrycket måste kontrolleras innan behandling med leflunomid påbörjas och fortsätta regelbundet därefter.

Reproduktivitet (rekommendationer för män)

Manliga patienter ska uppmärksammas på risken för manligt medierad fetal toxicitet. Tillförlitlig kontraception ska användas under behandling med leflunomid.

Det finns inga specifika data avseende risken för manligt medierad fetal toxicitet. Djurstudier för att undersöka denna specifika risk har ej utförts. För att minska en eventuell risk ska män som önskar skaffa barn överväga att avbryta behandling med leflunomid och ta kolestyramin 8 g 3 gånger dagligen under 11 dagar eller 50 g aktivt kolpulver 4 gånger dagligen under 11 dagar.

I båda fallen mäts därefter plasmakoncentrationen av A771726 första gången. Plasmakoncentrationen av A771726 mäts ytterligare en gång efter ett intervall av minst 14 dagar. Om båda mättillfällena ger plasmakoncentrationer under 0,02 mg/l, och efter att det har gått minst 3 månader, är risken för fetal toxicitet väldigt låg.

Wash-out procedur

8 g kolestyramin administreras tre gånger dagligen. Alternativt ges 50 g aktivt kolpulver fyra gånger dagligen. En fullständig wash-out

period varar normalt 11 dagar. Periodens längd kan ändras beroende på kliniska eller laboratoriska variabler.

Laktos

Arava innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, laktasbrist (hos samer) eller malabsorption av glukos-galaktos, ska inte använda detta läkemedel.

Interferens vid bestämning av nivåerna av joniserat kalcium

Mätningen av nivåerna av joniserat kalcium kan visa på falskt sänkta värden under behandling med leflunomid och/eller teriflunomid (som är en aktiv metabolit av leflunomid) beroende på den typ av analysator som används vid mätning av joniserat kalcium (t ex blodgasanalysator). Därför bör man ifrågasätta rimligheten i observerade sänkta nivåer av joniserat kalcium hos patienter som behandlas med leflunomid eller teriflunomid. Om mätningarna är tvivelaktiga rekommenderas att man fastställer den totala koncentrationen av albuminkorrigerat serumkalcium.

Interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Ökad biverkningsfrekvens kan inträffa vid nyligen genomförd eller samtidig behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska läkemedel eller om behandlingen med leflunomid följs av sådana läkemedel utan wash out-period (se även råd angående kombinationer med andra behandlingar, avsnitt Varningar och försiktighet). Därför är tätare övervakning av leverenzymmer och hematologiska parametrar att rekommendera under den första tiden efter bytet.

Metotrexat

I en liten studie (n=30) med samtidig administration av leflunomid (10 till 20 mg per dag) och metotrexat (10 till 25 mg per vecka) sågs en två- till trefaldig ökning av leverenzymnivåerna bland 5 av 30 patienter. Förhöjningen gick tillbaka hos 2 patienter som fortsatte med behandling av båda läkemedlen och hos 3 efter att behandlingen med leflunomid avbröts. En mer än trefaldig ökning sågs hos 5 andra patienter. Även denna höjning gick tillbaka hos 2 patienter som fortsatte med behandling av båda läkemedlen och hos 3 efter att behandlingen med leflunomid avbröts.

Farmakokinetisk interaktion mellan leflunomid (10 till 20 mg per dag) och metotrexat (10 till 25 mg per vecka) har inte observerats hos patienter med reumatoid artrit.

Vaccinationer

Inga kliniska data avseende effekt och säkerhet av vaccinationer under leflunomidbehandling finns tillgängliga. Vaccinering med levande försvagat vaccin rekommenderas emellertid inte.

Leflunomids långa halveringstid ska beaktas när administrering med levande försvagat vaccin efter avslutad Arava-behandling övervägs.

Warfarin och andra antikoagulantia av kumarintyp

Fall med ökad protrombintid har rapporterats när leflunomid och warfarin har administrerats samtidigt. En farmakodynamisk interaktion med warfarin observerades med A771726 i en klinisk farmakologisk studie (se nedan). Då warfarin och andra antikoagulantia av kumarintyp administreras samtidigt rekommenderas därför noggrann uppföljning och monitorering av INR (international normalised ratio).

NSAID-läkemedel/Kortikosteroider

Om patienten redan får NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) och/eller kortkosteroider kan denna behandling fortsätta efter att leflunomidbehandling inleds.

Andra läkemedels effekt på leflunomid:

Kolestyramin eller aktivt kol

Patienter som erhåller leflunomid bör ej behandlas med kolestyramin eller aktivt kolpulver, eftersom detta leder till en snabb och signifikant minskning av plasmakoncentrationen av A771726 (den aktiva metaboliten av leflunomid; se även avsnitten Farmakodynamik och Farmakokinetik). Mekanismen antas bestå i att enterohepatisk recirkulation och/eller gastrointestinal dialys av A771726 avbrytes.

Hämmare och inducerare av CYP450

In vitro-studier på hämning av humana levermikrosomer antyder att cytokrom P450 (CYP) 1A2, 2C19 och 3A4 är involverade i leflunomids metabolism. En *in vivo* interaktionsstudie med leflunomid och cimetidin (icke-specifik svag cytokrom P450 (CYP) hämmare) visar avsaknad av signifikant påverkan på A771726-exponering. Efter samtidig administrering av en enkeldos av leflunomid till patienter som fick multipla doser av rifampicin (icke-specifik cytokrom P450 inducerare) ökade A771726 max-nivåer med ca 40 %, samtidigt som AUC inte ändrades signifikant. Mekanismen bakom denna effekt är oklar.

Leflunomids effekt på andra läkemedel:

Orala antikonceptionsmedel

I en studie där leflunomid gavs tillsammans med ett trefasiskt peroralt antikonceptionsmedel med 30 µg etinylöstradiol till friska kvinnor sågs ingen minskning av den antikonceptiva aktiviteten och farmakokinetiken för A771726 var inom förutsedda gränser. En farmakokinetisk interaktion med orala antikonceptionsmedel observerades med A771726 (se nedan).

Följande farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktionsstudier utfördes med A771726 (leflunomids aktiva huvudmetabolit). Då liknande interaktioner mellan läkemedel inte kan uteslutas för leflunomid vid rekommenderade doser ska följande studieresultat och rekommendationer beaktas hos patienter som behandlas med leflunomid.

Effekt på repaglinid (CYP2C8-substrat)

Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC (1,7- respektive 2,4-faldigt) för repaglinid, vilket antyder att A771726 är en hämmare av CYP2C8 *in vivo*. Monitorering av patienter med samtidig användning av läkemedel som metaboliseras av CYP2C8, såsom repaglinid, paclitaxel, pioglitazon eller rosiglitazon, rekommenderas därför, då de kan ha en högre exponering.

Effekt på koffein (CYP1A2-substrat)

Upprepade doser av A771726 minskade genomsnittligt C_{max} och AUC för koffein (CYP1A2-substrat) med 18 respektive 55 %, vilket antyder att A771726 kan vara en svag inducerare av CYP1A2 *in vivo*. Läkemedel som metaboliseras av CYP1A2 (såsom duloxetin, alosetron, teofyllin och tizanidin) ska därför användas med försiktighet under behandlingen, då det kan leda till minskad effekt av dessa läkemedel.

Effekt på OAT3-substrat (organic anion transporter 3)

Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC för cefaklor (1,43- respektive 1,54-faldigt), vilket antyder att A771726 är en hämmare av OAT3 *in vivo*. Försiktighet rekommenderas därför vid samtidig administrering med substrat till OAT3, såsom cefaklor, bensylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotrexat och zidovudin.

Effekt på BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) och/eller OATP1B1/B3-substrat (organic anion transporting polypeptide B1 and B3)

Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC för rosuvastatin (2,65- respektive 2,51-faldigt). Denna ökade exponering av rosuvastatin i plasma hade emellertid ingen tydlig påverkan på aktiviteten hos HMG-CoA-reduktas. Om de används tillsammans bör dosen rosuvastatin inte överskrida 10 mg dagligen. För andra substrat för BCRP (t ex metotrexat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doxorubicin) och OATP-familjen, i synnerhet HMG-CoA-reduktashämmare (t ex simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotrexat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), bör samtidig användning också ske med försiktighet. Patienter ska följas noga för tecken och symtom på ökad exponering av läkemedlen och minskning av dosen av dessa läkemedel bör övervägas.

Effekt på orala antikonceptionsmedel (0,03 mg etinylestradiol och 0,15 mg levonorgestrel)

Efter upprepade doser av A771726 ökade genomsnittligt C_{max} och AUC för etinylestradiol (1,58- respektive 1,54-faldigt) och C_{max} and

AUC_{0-24} för levonorgestrel (1,33- respektive 1,4-faldigt). Även om denna interaktion inte antas påverka effekten av orala antikonceptionsmedel negativt, bör hänsyn dock tas till typen av behandling med orala antikonceptionsmedel.

Effekt på warfarin (CYP2C9-substrat)

Upprepade doser av A771726 hade ingen effekt på S-warfarins farmakokinetik, vilket tyder på att A771726 inte är en hämmare eller inducerare av CYP2C9. En 25-procentig minskning av högsta INR (international normalised ratio) sågs dock när A771726 administrerades samtidigt med warfarin jämfört med warfarin enbart. Noggrann uppföljning och monitorering av INR rekommenderas därför när warfarin ges samtidigt.

Graviditet

Kategori D.

Den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, misstänks orsaka allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Arava är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt Kontraindikationer).

Fertila kvinnor måste använda tillförlitlig kontraception under och upp till 2 år efter behandling (se Vänteperiod nedan) eller upp till 11 dagar efter behandling (se förkortad "wash-out" procedur nedan)

Patienten ska rådas att kontakta läkare för graviditetstest om menstruationen försenas eller vid annan anledning till misstänkt graviditet. Om testet är positivt bör läkaren och patienten diskutera riskerna med graviditeten. Det är möjligt att snabb sänkning av blodnivåerna av den aktiva metaboliten genom elimineringsproceduren som beskrivs nedan, på den första dagen

då menstruationen är försenad, kan minska risken för leflunomidpåverkan på fostret.

I en liten prospektiv studie på kvinnor (n=64) som oavsiktligt blev gravida medan de tog leflunomid maximalt 3 veckor efter konception och åtföljt av en läkemedelseliminations-procedur, observerades inga signifikanta skillnader ($p=0,13$) i den totala frekvensen av stora strukturella defekter (5,4 %) jämfört med någon av jämförelsegrupperna (4,2 % i den sjukdomsanpassade gruppen [n=108] och 4,2 % hos friska gravida kvinnor [n=78]).

För kvinnor, som behandlas med leflunomid och som önskar bli gravida rekommenderas en av följande procedurer för att försäkra sig om att fostret inte utsätts för toxiska koncentrationer av A771726 (målkoncentration under 0,02 mg/l):

Vänteperiod

Plasmanivåer av A771726 kan förväntas vara högre än 0,02 mg/l under en längre tid. Koncentrationen kan förväntas sjunka under 0,02 mg/l cirka två år efter att behandlingen med leflunomid avbrutits.

Efter två års vänteperiod, mäts plasmakoncentrationen av A771726 första gången. Därefter mäts plasmakoncentrationen av A771726 ytterligare en gång efter ett intervall på minst 14 dagar. Om båda mätillfällena uppvisar plasmakoncentrationer på <0,02 mg/l, förväntas ej teratogena skador.

För ytterligare information om provtagningar, vänligen kontakta innehavaren av marknadsföringstillståndet eller dess lokala representant (se avsnitt 7).

Wash-out procedur

Efter det att behandlingen med leflunomid avbrutits:

- Tillför 8 g kolestyramin 3 gånger dagligen under en 11-dagarsperiod,
- alternativt 50 g aktivt kolpulver 4 gånger dagligen under en 11-dagarsperiod.

Oavsett vilken wash-out procedur som används krävs en verifikation med 2 separata prov med ett intervall av minst 14 dagar och en vänteperiod på en och en halv månad mellan den första plasmakoncentrationen under 0,02 mg/l och fertilisering.

Fertila kvinnor ska informeras om att det krävs en vänteperiod på cirka två år efter avbruten behandling innan de kan bli gravida. Om en vänteperiod på upp till cirka två år under tillförlitlig kontraception betraktas som opraktisk, kan profylaktisk initiering av en wash-out procedur tillrådas.

Både kolestyramin och aktivt kolpulver kan påverka absorptionen av östrogener och progesteroner på så sätt att tillförlitlig kontraception med orala antikonceptiva medel inte kan garanteras under wash-out proceduren med kolestyramin eller aktivt kolpulver. Alternativa kontraceptionsmetoder rekommenderas.

Amning

Grupp IVa.

Djurstudier visar att leflunomid och dess metaboliter går över i bröstmjölk. Ammande kvinnor skall därför ej behandlas med leflunomid.

Fertilitet

Resultat av djurfertilitetsstudier har inte visat någon effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet, biverkningar observerades dock på manliga reproduktionsorgan i toxicitetsstudier med upprepad dosering (se avsnitt Prekliniska uppgifter)

Trafik

Biverkningar såsom yrsel kan försämra patientens koncentrations- och reaktionsförmåga. I sådana fall ska patienterna låta bli att köra bil och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningarna för leflunomid är: lätt förhöjning av blodtryck, leukopeni, parestesi, huvudvärk, yrsel, diarré, illamående, kräkning, påverkad munslemhinna (t ex aftös stomatit, munsår), buksmärta, ökat håravfall, eksem, utslag (inklusive makulopapulösa), klåda, torr hud, tenosynovit, förhöjt CK, anorexi, viktninskning (vanligen utan betydelse), asteni, milda allergiska reaktioner och förhöjda levervärden (transaminaser [speciellt ALAT], mindre ofta gamma-GT, alkaliska fosfataser, bilirubin).

Klassificering av förväntade frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna med fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Sällsynta: allvarliga infektioner inklusive sepsis som kan få dödlig utgång

Liksom andra immunosuppressiva medel kan leflunomid öka känsligheten för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner (se även avsnitt Varningar och försiktighet). Den totala incidensen av infektioner kan öka (särskilt rinit, bronkit och pneumoni).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Risken för malignitet, särskilt lymfoproliferativa sjukdomar, ökar vid användning av vissa immunosuppressiva medel.

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: leukopeni (leukocyter $> 2 \times 10^9/l$)

Mindre vanliga: anemi, lätt trombocytopeni (trombocyter $< 100 \times 10^9/l$)

Sällsynta: pancytopeni (troligen genom antiproliferationsmekanism), leukopeni (leukocyter $< 2 \times 10^9/l$), eosinofili

Mycket sällsynta: agranulocytos

Nyligen genomgången, samtidig eller efterföljande användning av potentiellt myelotoxiska medel kan sammankopplas med en ökad risk för hematologiska effekter.

Immunsystemet

Vanliga:	milda allergiska reaktioner
Mycket sällsynta:	allvarliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, vaskulit, inklusive kutan nekrotiserande vaskulit

Metabolism och nutrition

Vanliga:	förhöjt CK
Mindre vanliga:	hypokalemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi
Sällsynta:	förhöjt LD
Ingen känd frekvens:	hypouricemi

Psykiska störningar

Mindre vanliga:	ångest
-----------------	--------

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga:	parestesi, huvudvärk, yrsel, perifer neuropati
----------	---

Hjärtat

Vanliga:	lätt förhöjt blodtryck
Sällsynta:	kraftigt förhöjt blodtryck

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta:	interstitiell lungsjukdom (inkluderande interstitiell pneumoni), vilken kan vara fatal.
Ingen känd frekvens:	Pulmonell hypertension

Magtarmkanalen

Vanliga:	
----------	--

	Kolit, inräknat mikroskopisk kolit såsom lymfocytär kolit, kollagen kolit, diarré, illamående, kräkning, påverkad munslemhinna (t.ex. aftös stomatit, munsår), buksmärta smakrubbningar pankreatit
Mindre vanliga:	
Mycket sällsynta:	
<i>Lever och gallvägar</i>	
Vanliga:	förhöjda levervärden (transaminaser [speciellt ALAT], mindre ofta gamma-GT, alkaliska fosfataser, bilirubin)
Sällsynta:	hepatit, gulsot/kolestas
Mycket sällsynta:	allvarlig leverskada såsom leversvikt och akut levernekros vilka kan få dödlig utgång
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga:	ökat håravfall, eksem, utslag (inklusive makulopapulösa), klåda, torr hud
Mindre vanliga:	urtikaria
Mycket sällsynta:	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erytema multiforme
Ingen känd frekvens:	kutan lupus erythematosus, pustulös psoriasis eller förvärrad psoriasis, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: tenosynovit

Mindre vanliga: senruptur

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens: njursvikt

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Ingen känd frekvens: Marginell (reversibel) minskning av spermiekoncentration, totalt spermieantal och snabb progressiv motilitet

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Vanliga: anorexi, viktminskning (vanligen utan betydelse), asteni

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

Det har förekommit rapporter om kronisk överdosering hos patienter som dagligen tagit fem gånger den rekommenderade dosen och rapporter om akut överdos hos vuxna och barn. I de flesta rapporterna om överdosering förekom inga biverkningar.

Biverkningar som var i överensstämmelse med leflunomids biverkningsprofil var: buksmärta, illamående, diarré, förhöjda levervärden, anemi, leukopeni, klåda och utslag.

Behandling

Vid överdosering eller intoxikation rekommenderas att kolestyramin eller aktivt kol ges för att påskynda elimineringen. Kolestyramin givet peroralt i en dos av 8 g tre gånger dagligen under 24 timmar till tre friska försökspersoner minskade plasmanivåerna av A771726 med ca 40% på 24 timmar och med 49 till 65 % på 48 timmar.

Peroral administrering av aktivt kol (suspenderat pulver) eller via ventrikelsond (50 g var 6:e timme under 24 timmar) har visat sig kunna reducera plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten A771726 med 37 % på 24 timmar och med 48 % på 48 timmar.

Dessa wash out-procedurer kan upprepas om så är kliniskt nödvändigt.

Studier med både hemodialys och CAPD (kontinuerlig peritonealdialys) antyder att A771726, leflunomids primära metabolit, inte är dialyserbar.

Farmakodynamik

Humanfarmakologi

Leflunomid är ett sjukdomsmodifierande antireumatiskt medel med antiproliferativa egenskaper.

Djurfarmakologi

Leflunomid är effektivt i djurmodeller på såväl artrit som andra autoimmuna sjukdomar, och transplantation, huvudsakligen om det administreras under sensibiliseringsfas. Leflunomid har immunmodulerande och immunsuppressiva egenskaper. Det verkar som ett antiproliferativt medel och uppvisar antiinflammatoriska egenskaper.

Leflunomid utövar de bästa skyddseffekterna på djurmodeller vid autoimmuna sjukdomar när det administreras i tidig fas av sjukdomsförloppet.

In vivo metaboliseras leflunomid snabbt och nästan fullständigt till A771726, som är aktivt *in vitro* och som antas svara för den terapeutiska effekten.

Verkningsmekanism

A771726, den aktiva metaboliten av leflunomid, hämmar humanenzymet dihydrooratdehydrogenas (DHODH) och utövar antiproliferativ aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Effekten av Arava vid behandling av reumatoid artrit visades i fyra kontrollerade studier (1 i fas II och 3 i fas III). I fas II studien, studie YU203, randomiserades 402 patienter med aktiv reumatoid artrit till placebo (n=102), leflunomid 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) eller 25 mg/dag (n=104). Behandlingens längd var 6 månader.

Alla leflunomidpatienter i fas III studierna fick en initialdos av 100 mg i tre dagar.

Studie MN301 randomiserade 358 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n=133), sulfasalazin 2 g/dag (n=133), eller placebo (n=92). Behandlingens längd var 6 månader.

Studie MN303 var en frivillig sex-månaders blind fortsättning på MN301 utan placeboarmen, resulterande i en 12-månaders jämförelse av leflunomid och sulfasalazin.

Studie MN302 randomiserade 999 patienter med aktiv artrit till leflunomid 20 mg/dag (n=501) eller metotrexat 7,5 mg/vecka ökande till 15 mg/vecka (n=498). Tillägg av folsyra var frivilligt och användes endast av 10 % av patienterna. Behandlingstidens längd var 12 månader. Studie US301 randomiserade 482 patienter med aktiv reumatoid artrit till leflunomid 20 mg/dag (n=182), metotrexat 7,5 mg/vecka ökande till 15 mg/vecka (n=182), eller placebo (n=118). Alla patienter fick 1 mg folsyra två gånger dagligen. Behandlingstidens längd var 12 månader.

En daglig dos av åtminstone 10 mg leflunomid (10 till 25 mg i studie YU203, 20 mg i studierna MN301 och US301) var statistiskt signifikant bättre än placebo på att reducera tecken och symptom på reumatoid artrit i alla tre placebokontrollerade studierna.

Svarsfrekvensen enligt ACR (American College of Rheumatology) var i studie YU203 27,7 % för placebo, 31,9 % för 5 mg, 50,5 % för 10 mg och 54,5 % för 25 mg/dag. I fas III-studierna var ACR svarsfrekvensen för leflunomid 20 mg/dag jämfört med placebo 54,6 % respektive 28,6 % (studie MN301) och 49,4 % respektive 26,3 % (studie US301). Efter 12 månader med aktiv behandling var ACR svarsfrekvensen hos leflunomidpatienter 52,3 % (studierna MN301/303), 50,5 % (studie MN302) och 49,4 % (studie US301), jämfört med 53,8 % (studierna MN301/303) hos sulfasalazinpatienterna, 64,8 % (studie MN302) och 43,9 % (studie US301) hos metotrexatpatienterna. I studie MN302 var leflunomid signifikant mindre effektivt än metotrexat. I studie US301 sågs dock inga signifikanta skillnader mellan leflunomid och metotrexat för de primära effektparametrarna.

Ingen skillnad sågs mellan leflunomid och sulfasalazin (studie MN301). Effekten av leflunomidbehandlingen var tydlig efter 1 månad, stabiliserad efter tre till sex månader och fortsatte till slutet av behandlingen.

I en randomiserad, dubbelblind parallellgruppsstudie jämfördes den relativa effekten av två olika underhållsdoser av leflunomid, 10 mg och 20 mg. Utifrån resultaten kan man dra slutsatsen att underhållsdosen 20 mg ger bättre effekt, men å andra sidan var säkerhetsresultaten mer gynnsamma för underhållsdosen 10 mg.

Pediatrik population

Leflunomid studerades i en enkel multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie med 94 patienter (47 per arm) med juvenil reumatoid artrit med polyartikulärt förlopp. Patienterna var 3-17 år gamla med aktiv polyartikulär förloppande JRA, utan hänsyn tagen till typ av sjukdomsdebut samt ej tidigare behandlade med metotrexat och leflunomid. I denna studie, baserades laddningsdosen och underhållsdosen av leflunomid på tre viktkategorier: <20 kg, 20-40 kg, och >40 kg. Efter 16 veckors behandling var skillnaden i svarsfrekvens för JRA statistiskt signifikant med fördel för metotrexat. Definitionen för förbättring var (DFF) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Hos dem som svarade på behandlingen kvarstod effekten i 48 veckor (se avsnitt Dosering).

Biverkningsmönstret för leflunomid och metotrexat verkar vara lika, men dosen som användes hos lättare försökspersoner resulterade i en relativt låg exponering (se avsnitt Farmakokinetik). Dessa data stöder inte en effektiv och säker dosrekommendation.

Psoriasisartrit

Effekten av Arava vid behandling av psoriasisartrit visades i en kontrollerad, randomiserad dubbelblind studie 3L01, hos 188 patienter med psoriasisartrit som behandlades med 20 mg/dag. Behandlingsperioden var 6 månader.

Leflunomid 20 mg/dag var signifikant bättre än placebo i att reducera artritsymptom hos patienter med psoriasisartrit: PsARC-(Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) svarsfrekvensen var 59 % i leflunomidgruppen och 29,7 % i placebogrupper vid 6 månader ($p < 0,0001$). Effekten av leflunomid på funktionsförbättring samt reduktion av hudlesioner var ringa.

Studier efter godkännandet

En randomiserad studie utvärderade den kliniska behandlingseffekten hos DMARD-naiva patienter ($n=121$) med tidig RA, vilka under de första tre dagarnas dubbelblinda period fick 20 mg eller 100 mg leflunomid i två parallella grupper. Den initiala perioden följdes av en tre månader öppen period då båda grupperna erhöll underhållsbehandling med 20 mg leflunomid dagligen. Ingen övergripande nytta observerades hos den behandlade populationen vid användandet av startdos regim. Säkerhetsdata insamlade från båda behandlingsgrupperna var i enlighet med den kända säkerhetsprofilen för leflunomid, men incidensen av gastrointestinala biverkningar och förhöjda leverenzymvärden tenderade att vara högre hos patienter som fått startdos med 100 mg leflunomid.

Farmakokinetik

Leflunomid omvandlas snabbt till den aktiva metaboliten A771726 genom första passage-metabolism (ringöppning) i tarmväggen och levern. I en studie med radiomärkt ^{14}C -leflunomid på tre friska

frivilliga detekterades inget oförändrat leflunomid i plasma, urin eller feces. I andra studier har man i enstaka fall påvisat oförändrade plasmanivåer av leflunomid, men då vid nivåer kring ng/ml. Den enda metaboliten i plasma som detekterades i radioaktivitetsstudien var A771726. Denna metabolit är ansvarig för i huvudsak all *in-vivo* aktivitet hos Arava.

Absorption

Exkretionsdata från ¹⁴C-studien visade att minst ca 82-95 % av dosen absorberas. Tiden till maximala plasmakoncentrationer av A771726 varierar avsevärt; maximala plasmakoncentrationer kan förekomma mellan 1 och 24 timmar efter enkeldosadministration. Leflunomid kan administreras med föda, eftersom absorptionsgraden är jämförbar vid samtidigt födointag och fastande. På grund av den långa halveringstiden för A771726 (ca 2 veckor), användes en laddningsdos på 100 mg under 3 dagar i de kliniska studierna för att snabbt uppnå steady-state plasmakoncentrationer av A771726. Utan en laddningsdos skulle steady-state plasmakoncentrationerna sannolikt nås först efter ca 2 månaders dosering. I multipeldosstudierna med patienter med reumatoid artrit var de farmakokinetiska parametrarna för A771726 linjära i doseringsintervallet 5 till 25 mg. I dessa studier var den kliniska effekten nära relaterad till plasmakoncentrationen för A771726 och till den dagliga dosen av leflunomid. Vid en dosnivå på 20 mg/dag, var plasmanivån av A771726 vid steady-state i genomsnitt ca 35 µg/ml. Vid steady-state ackumuleras plasmanivåerna ca 33 till 35 gånger jämfört med vid en enkeldos.

Distribution

I humanplasma binds A771726 i hög grad till protein (albumin). Den obundna fraktionen av A771726 är ca 0,62 %. Bindningen av A771726 är linjär i det terapeutiska koncentrationsområdet. Bindning av A771726 var något reducerad och mer variabel i plasma från patienter med reumatoid artrit eller kroniskt nedsatt njurfunktion. Den höggradiga proteinbindningen av A771726 kan leda till undanträngning av andra starkt proteinbundna läkemedel. *In vitro* interaktionsstudier av plasmaproteinbindning med warfarin vid kliniskt relevanta koncentrationer visade dock ingen interaktion. Liknande studier visade att ibuprofen och diklofenak inte trängde undan A771726, medan däremot den obundna fraktionen av A771726 ökade två- till trefaldigt vid närvaro av tolbutamid. A771726 trängde undan ibuprofen, diklofenak och tolbutamid men den obundna fraktionen av dessa läkemedel ökade endast med 10 % till 50 %. Det finns inget som tyder på att dessa effekter är kliniskt relevanta. I enlighet med höggradig proteinbindning har A771726 en liten distributionsvolym (ca 11 liter). Det sker inget upptag i erythrocyter.

Metabolism

Leflunomid metaboliseras till en huvudmetabolit (A771726) och flera sekundära metaboliter inklusive TFMA (4-trifluorometylanilin). Den metabola biotransformationen av leflunomid till A771726 och efterföljande metabolism av A771726 kontrolleras inte av endast ett enzym och har visats förekomma i mikrosomala och cytosola cellfraktioner. Interaktionsstudier med cimetidin (icke-specifik cytokrom P450 hämmare) och rifampicin (icke-specifik cytokrom P450 inducerare) i *in vivo* studier tyder på att CYP enzymer endast är involverade i metabolismen av leflunomid i liten utsträckning.

Eliminering

Eliminationen av A771726 är långsam och clearance efter oral administrering är ca 31 ml/timme. Eliminationshalveringstiden hos patienter är ca 2 veckor. Efter administrering av en radiomärkt dos leflunomid utsöndrades radioaktivitet i lika delar via feces (antagligen på grund av elimination via gallan) och urin. A771726 kunde fortfarande detekteras i urin och feces 36 dagar efter en enstaka administrering. Huvudmetaboliterna i urin var glukuronidprodukter av leflunomid (huvudsakligen i 0 till 24 timmars proverna) och en oxanilinsyraprodukt från A771726. Den huvudsakliga feceskomponenten var A771726.

Hos människa har visats att tillförsel av en peroral suspension av aktivt kolpulver eller kolestyramin leder till snabb och signifikant ökning av eliminationshastigheten för A771726 och minskning av plasmakoncentrationerna (se avsnitt Överdoserings). Man antar att detta sker med en gastrointestinal dialys-mekanism och/eller genom att det enterohepatiska kretsloppet avbryts.

Njursvikt

100 mg leflunomid administrerades peroralt som enkeldos till tre patienter i hemodialys och tre patienter i kontinuerlig peritoneal dialys (CAPD). Farmakokinetiken för A771726 förefaller vara jämförbar för personer som genomgår kontinuerlig peritonealdialys och friska försökspersoner. En snabbare eliminering av A771726 sågs hos hemodialyspatienter, detta beror inte på övergång av läkemedlet till dialysatet.

Leversvikt

Data föreligger ej för patienter med nedsatt leverfunktion. Den aktiva metaboliten A771726 har hög proteinbindning och

elimineras via metabolism i levern och biliär sekretion. Dessa processer kan påverkas av nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för A771726 efter oral administrering av leflunomid har studerats hos 73 barn med polyartikulärt förlöpande juvenil reumatoid artrit (JRA) i åldrarna 3-17 år. Resultaten av populationskinetiska analyser av dessa studier har visat att barn med en kroppsvikt ≤ 40 kg har en reducerad systemisk exponering (mätt med C_{ss}) av A 771726 relativt vuxna patienter med reumatoid artrit (se avsnitt Dosering).

Äldre

Farmakokinetiska data hos äldre (>65 år) är begränsade men liknar farmakokinetiken hos yngre vuxna.

Prekliniska uppgifter

Akut toxicitet av leflunomid vid peroral och intraperitoneal tillförel har studerats på möss och råttor.

Upprepad peroral tillförel av leflunomid till möss upp till 3 månader, råttor och hundar upp till 6 månader och till apor upp till 1 månad visade att målorganen för toxicitet var benmärg, blod, magtarmkanalen, hud, mjälte, thymys och lymfkörtlar. De huvudsakliga effekterna var anemi, leukopeni, minskat antal trombocyter och panmyelopati orsakad av leflunomids verkningsmekanism (hämning av DNA-syntes). Hos råttor och hundar påvisades Heinz kroppar och/eller Howell-Jolly kroppar. Andra observerade effekter på hjärta, lever, hornhinna och

andningsvägarna kan förklaras av infektioner orsakade av immunosuppression. Toxicitet hos djur sågs vid doser motsvarande terapeutiska doser på människa.

Leflunomid var icke mutagent. Dock orsakade en av de mindre metaboliterna, TFMA (4-trifluorometylanilin) klastogenicitet och punktmutationer *in vitro*, medan informationen på dess potential att utöva denna effekt *in vivo* var otillräcklig.

I en carcinogenicitetsstudie på råtta, visade leflunomid ingen cancerogen potential. I en carcinogenicitetsstudie på möss ökade incidensen av malignt lymfom hos handjuren i högsta dos-gruppen, vilket ansågs bero på den immunsuppressiva aktiviteten av leflunomid. Hos honmöss observerades en ökad dosberoende incidens av bronko-alveolära adenom samt lungcarcinom. Betydelsen av dessa fynd hos möss i relation till den kliniska användningen av leflunomid är oviss.

Leflunomid visade ingen antigen effekt i djurmodeller.

Leflunomid var embryotoxiskt och teratogent hos råtta och kanin vid doser inom det terapeutiska området för människa och utövade toxicitet på könsorganen hos handjur vid toxicitetsstudier med upprepade tillförelser. Fertiliteten minskade inte.

Innehåll

Varje tablett innehåller 10 respektive 20 mg leflunomid.

Tablettkärna: majsstärkelse, povidon (E 1201), krospovidon (E 1202), kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat (E 470b), 78 mg respektive 72 mg laktosmonohydrat. *Filmdragering:* talk (E 553b), hypromellos (E 464), titandioxid (E 171), makrogol 8000. / *20 mg även:* gul järnoxid (E 172).

Miljöpåverkan

Leflunomid

Miljörisk: Användning av leflunomid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Leflunomid är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Leflunomid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.0013 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 8.6119 kg (total sold amount API in Sweden year 2017, data from OQVIA)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (Ref I)

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk

assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use

of leflunomid is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit 0.01 µg/L.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green algae, *Desmodesmus subspicatus*:

Acute toxicity, leflunomide

EC₅₀ 72 h (growth rate, biomass): 22 420 µg/L

(Protocol: OECD 201)

(Ref II)

Green algae, *Selenastrum capricornutum*:

Acute toxicity, A771726 (active metabolite)

EC₅₀ 72 h (growth rate, biomass): 22 800 µg/L

(Protocol: OECD 201)

(Ref III)

Water flea, *Daphnia magna*:

Acute toxicity, leflunomide

EC₅₀ 48 h (immobility): 17 000 µg/L

(Protocol: OECD 202)

(Ref IV)

Acute toxicity, A771726 (active metabolite)

EC₅₀ 48 h (immobility): > 100 000 µg/L

(Protocol: OECD 202)

(Ref III)

Zebrafish, *Brachydanio rerio*:

Acute toxicity, leflunomide

LC₅₀ 96 h (survival): 2 640 µg/L

(Protocol: OECD 203)

(Ref V)

Acute toxicity, A771726 (active metabolite)

LC₅₀ 96 h (survival): 50 000 – 100 000 µg/L

(Protocol: OECD 203)

(Ref III)

Other ecotoxicity data:

PNEC = 2.64 µg/L

PNEC (µg/L) = 2 640/1 000, where 1 000 is the assessment factor used (acute toxicity data only). EC₅₀ for Zebrafish, *Danio rerio* has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species for the parent compound, leflunomide. Given that the acute toxicity values for the active metabolite A771726 are all greater than those for leflunomide, including by an order of magnitude in fish, the calculated PNEC value is sufficient for classification of environmental risk for leflunomide.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0013/2.64 = 0.00049

PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase “Use of leflunomide has been considered to result in insignificant environmental risk.” This ratio also assumes that 100 % of leflunomide excreted is pharmacologically active, whereas the percentage of the active metabolite is actually 45 – 50 % (see Excretion).

Degradation

Biotic degradation

Leflunomide is potentially persistent with less than 20 % of the substance being degraded in 28 days (OECD 301B) (Ref VI).

The active metabolite A771726 is not readily biodegradable (approximately 1 %) over a 28 day period (OECD 301E) (Ref VII).

Abiotic degradation

Hydrolysis is not expected to be an important environmental fate process since this compound lacks functional groups that hydrolyze under environmental conditions.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Pow = 3.49 has been experimentally determined (method unknown) for leflunomide (Ref III).

Log Pow = 0,925 at pH 7 for the active metabolite A771726 Teriflunomide (test protocol OECD107) (Ref VIII).

Leflunomide is unlikely to be bioaccumulable in living organisms (Log Kow < 4) (Ref IX).

Since log Pow < 4 at pH 7 the active metabolite has low potential for bioaccumulation.

Excretion

Following oral administration, leflunomide is metabolized to one major and pharmacological active metabolite, A771726,

responsible for essentially all of its activity in vivo. In addition many minor metabolites are formed with unknown pharmacological activity. Of these minor metabolites, only 4-trifluoromethylaniline (TFMA) is quantifiable, occurring at low levels in the plasma in some patients. 45 to 50 % of the total dose is excreted as the active metabolite A771726. (Ref X)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
- II. Internal report, Aventis Pharma Deutschland: Growth Inhibition Test with Fresh Water Algae (*Desmodesmus subspicatus*). OECD 201. Report # PT02-0120, January 2003.
- III. 7. Internal report, Hoechst AG: Leflunomide Environmental Risk Assessment. Report # 016723, August 1997.
- IV. 3. Internal report, Hoechst AG: Acute Toxicity Study on *Daphnia*. OECD 202. Report # 96.0333, May 1996.
- V. 4. Internal report, Hoechst AG: Acute Toxicity Study on Zebra Fish. OECD 203. Report # 93.0532, September 1993.
- VI. 6. Internal report, Hoechst AG: Study of Biodegradability of Leflunomide, OECD 301B. Report # 93-0111-42, October 1993.
- VII. 9. Internal report, Hoechst AG: Study of Biodegradability of A771726, OECD 301E.
- VIII. Internal report, Wildlife International Ltd: Teriflunomide - Determination of the n-octanol/water partition coefficient by the shake flask method. OECD107. Report # 647C-130, June 2012
- IX. Internal document by Winthrop, a Sanofi company. February 2017; Third version. Retrieved March 14 2019, from https://www.winthropus.com/docs/leflunomide%20tablets_winthro

X. Package insert: Arava, Sanofi-Aventis U.S. LLC, 2012.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Tillslut burken väl.

Förpackningsinformation

*Filmdragerad tablett 10 mg vit till nästan vit, rund med ZBN
graverat på ena sidan, storlek 7,1 mm x 7,1 mm*

100 tablett(er) burk, 550:01, F

*Filmdragerad tablett 20 mg gulaktig till ockrafärgad trekantig,
gravyr på ena sidan: ZBO, storlek 7,0 mm x 7,0 mm*

100 tablett(er) burk, 664:65, F

30 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*