

# ARAVA®

## NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Active ingredient: Leflunomide

## QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet Arava 20 mg contains, as active ingredient, 20 mg leflunomide.

## PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet for oral use

## CLINICAL PARTICULARS

### Therapeutic indications

Leflunomide is indicated for the treatment of adult patients with:

- active rheumatoid arthritis (to reduce signs and symptoms, to slow radiographic progression of joint destruction and to improve physical function) as a "disease-modifying antirheumatic drug" (DMARD),

- active psoriatic arthritis.

Recent or concurrent treatment with hepatotoxic or haematotoxic DMARDs (e.g. methotrexate) may result in an increased risk of serious adverse reactions; therefore, the initiation of leflunomide treatment has to be carefully considered regarding these benefit/risk aspects.

Moreover, switching from leflunomide to another DMARD without following the washout procedure (see *Special warnings and special precautions for use*) may also increase the risk of serious adverse reactions even for a long time after the switching.

### Posology and method of administration

ALT (SGPT) and a complete blood cell count, including differential white blood cell count and platelets must be checked before start of treatment and at least at monthly intervals during the first 6 months of treatment, then every 6-8 weeks thereafter. (See *Special warnings and special precautions for use*).

Leflunomide therapy for Rheumatoid Arthritis (RA) is usually started with a loading dose of 100 mg once daily for 3 days. Omission of the loading dose may decrease the risk of adverse events. For additional information regarding the use of the loading dose in rheumatoid arthritis patients, see *Pharmacodynamic properties*.

- The recommended maintenance dose for rheumatoid arthritis is leflunomide 10 mg to 20 mg once daily. Patients may be started on leflunomide 10 mg or 20 mg depending on the severity (activity) of the disease.

Leflunomide therapy for Psoriatic Arthritis (PsA) is also started with a loading dose of 100 mg once daily for 3 days.

- The recommended maintenance dose is 20 mg once daily for patients with psoriatic arthritis (see *Pharmacodynamic properties*).

The therapeutic effect usually starts after 4 to 6 weeks and may further improve up to 4 to 6 months.

There is no dose adjustment recommended in patients with mild renal insufficiency.

No dosage adjustment is required in patients above 65 years of age.

Leflunomide is not recommended in patients less than 18 years of age as it has not been studied in this age group.

The treatment should be initiated and supervised by specialists experienced in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis.

### Administration

Arava tablets should be swallowed whole with sufficient amounts of liquid. The extent of leflunomide absorption is not affected if it is taken with food.

### **Contraindications**

Arava is contraindicated in:

- patients with hypersensitivity to leflunomide (especially previous Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme), teriflunomide or to any of the excipients in the tablets.
- pregnant women, or women of childbearing potential who are not using reliable contraception during treatment with leflunomide and thereafter as long as the plasma levels of the active metabolite, A771726, are above 0.02 mg/l (see *Pregnancy and lactation*). Pregnancy must be excluded before start of treatment with leflunomide.
- patients with impairment of liver function.
- patients with severe immunodeficiency states, e.g. AIDS.
- patients with significantly impaired bone marrow function or significant anemia, leucopenia, neutropenia or thrombocytopenia due to causes other than rheumatoid or psoriatic arthritis.
- patients with serious infections (see *Special warnings and special precautions for use*).
- patients with moderate to severe renal insufficiency, because insufficient clinical experience is available in this patient group.
- patients with severe hypoproteinaemia, e.g. in nephrotic syndrome.
- women must not use leflunomide while breast-feeding (see *Pregnancy and lactation*).

### **Special warnings and special precautions for use**

#### **• General**

Arava should be administered to patients only under careful medical supervision.

Concomitant administration of hepatotoxic or haematotoxic DMARDs (e.g. methotrexate) is not advisable.

Due to the prolonged half-life of the active metabolite, A771726, adverse reactions may occur (e.g. hepatotoxicity, haematotoxicity or allergic reactions) or persist even after leflunomide administration has been discontinued (see *Undesirable effects*). Therefore, when such toxicities occur or when switching to another DMARD (e.g. methotrexate) after treatment with leflunomide a washout procedure should be performed.

If a severe adverse reaction to leflunomide occurs, or if for any other reason A771726 needs to be cleared rapidly from the body, cholestyramine or activated charcoal has to be initiated as described in *Overdose* and continued/repeated as clinically necessary. For suspected severe immunologic/allergic reactions, more prolonged cholestyramine or activated charcoal administration may be necessary to achieve rapid and sufficient clearance (see *Pregnancy and lactation*).

For washout procedures and other recommended actions in case of desired or unintended pregnancy (see *Pregnancy and lactation*).

Co-administration of teriflunomide with leflunomide is not recommended, as leflunomide is the parent compound of teriflunomide.

#### **• Liver**

Since the active metabolite of leflunomide, A771726, is highly protein bound and cleared via hepatic metabolism and biliary secretion, and given the possible risk of hepatotoxicity, leflunomide should be used with caution in patients with impairment of liver function. Leflunomide is not recommended in patients with significant hepatic impairment or pre-existing hepatic disease.

ALT (SGPT) must be checked before start of treatment and at least at monthly intervals during the first 6 months of treatment, then every 6-8 weeks thereafter.

Due to a potential for additive hepatotoxic effects, it is recommended that alcohol consumption be avoided during treatment with leflunomide.

Guidelines for dose adjustment or discontinuation based on the severity and persistence of ALT elevation are recommended as follows:

For confirmed ALT elevations between 2 and 3-fold the upper limit of normal dose reduction from 20 to 10 mg/day may allow continued administration of leflunomide under close monitoring.

If ALT (SGPT) elevations between 2 and 3-fold the upper limit of normal persist or if confirmed ALT elevations of more than 3-fold the upper limit of normal are present, leflunomide should be discontinued. Cholestyramine or activated charcoal should be administered to more rapidly lower A771726 levels.

Rare cases of serious liver injury, in isolated cases with fatal outcome, have been reported during treatment with leflunomide. Most of the cases occurred within the first 6 months of treatment. Although a causal relationship to leflunomide has not been established and multiple confounding factors were present in most cases, it is considered essential that monitoring recommendations are closely followed.

- **Haematopoetic and immune system**

In patients with pre-existing anemia, leucopenia, and/or thrombocytopenia as well as in patients with impaired bone marrow function or those at risk of bone marrow suppression, the risk of haematological disorders is increased. If such effects occur, a washout (see below) to reduce plasma levels of A771726 should be considered. (See *Interaction with other medicinal products and other forms of interactions*)

A complete blood cell count, including differential white blood cell count and platelets should be performed before start of leflunomide treatment, as well as monthly for the first 6 months of treatment and every 6-8 weeks thereafter.

Frequent haematological monitoring (complete blood cell count, including differential white blood cell count and platelets count) should be performed in:

- patients with recent or concomitant treatment with immunosuppressive or haematotoxic drugs, and when leflunomide treatment is followed by such substances without a washout period.
- patients with a history of relevant haematological abnormalities.
- patients with relevant haematological abnormalities at baseline due to causes other than arthritic disease. (See *Special warnings and special precautions for use/ General*)

Due to the potential for immunosuppression, although there is no clinical experience, leflunomide is not recommended in patients with:

- severe immunodeficiency (e.g. AIDS).
- significant impairment of bone marrow function.
- serious infections.

In case of severe haematological reactions, including pancytopenia, Arava and any concomitant myelosuppressive medication must be discontinued and a leflunomide washout procedure initiated.

- **Combinations with other treatments**

The use of leflunomide with antimalarials used in rheumatic diseases (e.g. chloroquine and hydroxychloroquine), intramuscular or oral gold, D-penicillamine, azathioprine and other immunosuppressive agents (with the exception of methotrexate, see *Interaction with other medicinal products and other forms of interactions*) has not been studied up to now. The risk associated with combination therapy, in particular in long-term treatment, is unknown. Since such therapy can lead to additive or even synergistic toxicity (e.g. hepato- or haematotoxicity), combination with another DMARD (e.g. methotrexate) is not advisable.

Caution is advised when leflunomide is given together with drugs, other than NSAIDs, metabolised by CYP2C9 such as phenytoin, warfarin, phenprocoumon and tolbutamide.

- **Switching to other treatments**

As leflunomide has a long persistence in the body, a switching to another DMARD (e.g. methotrexate) without performing the washout procedure (see below) may raise the possibility of additive risks even for a long time after the switching (e.g. kinetic interaction, organ toxicity).

Similarly, recent treatment with hepatotoxic or haematotoxic drugs (e.g. methotrexate) may result in increased side effects; therefore, the initiation of leflunomide treatment has to carefully be considered regarding these benefit/risk aspects and closer monitoring is recommended in the initial phase after switching.

- **Skin reactions**

In case of ulcerative stomatitis, leflunomide administration should be discontinued. Cases of Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) have been reported in patients treated with leflunomide (see *Undesirable effects*). As soon as skin and/or mucosal reactions are observed which raise the suspicion of such severe reactions, leflunomide and any other possibly associated medication must be discontinued, and a leflunomide washout procedure initiated immediately (see *Overdose*). A complete washout is essential in such cases. In such cases re-exposure to leflunomide is contraindicated (see *Contraindications*).

Skin ulcers can occur in patients during therapy with leflunomide. If leflunomide-associated skin ulcer is suspected or if skin ulcers persist despite appropriate therapy, leflunomide discontinuation and a complete washout procedure should be considered. The decision to resume leflunomide following skin ulcers should be based on clinical judgment of adequate wound healing.

Impaired wound-healing after surgery can occur in patients during therapy with leflunomide. Based on an individual assessment, it may be considered to interrupt leflunomide treatment in the peri-surgical period and administer a washout procedure as described below. In case of interruption, the decision to resume leflunomide should be based on clinical judgment of adequate wound healing.

- **Infections**

Medications like leflunomide that have immunosuppression potential may cause patients to be more susceptible to infections, including opportunistic infections (see *Undesirable effects*). Infections may be more severe in nature and may therefore require early and vigorous treatment. In the event that a serious infection occurs it may be necessary to interrupt leflunomide treatment and administer a washout procedure as described in *Overdose*.

Before starting treatment, all patients should be evaluated for active and inactive (“latent”) tuberculosis, as per local recommendations. Patients with a history of tuberculosis should be carefully monitored because of the possibility of reactivation of the infection.

- **Respiratory**

Interstitial lung disease has been reported rarely during treatment with leflunomide (see *Undesirable effects*). The risk of its occurrence is increased in patients with a history of interstitial lung disease. Interstitial lung disease is a potentially fatal disorder, which may occur acutely during therapy. Pulmonary symptoms, such as cough and dyspnoea, may be a reason for discontinuation of the therapy and for further investigation as appropriate.

- **Peripheral Neuropathy**

Cases of peripheral neuropathy have been reported in patients receiving leflunomide. Most patients recovered after discontinuation of leflunomide, but some patients had persistent symptoms. Age older than 60 years, concomitant neurotoxic medications, and diabetes may increase the risk for peripheral neuropathy. If a patient taking leflunomide develops a peripheral neuropathy, consider discontinuing therapy and performing the drug elimination procedure described in section *Pregnancy and lactation*.

- **Renal impairment**

At present there is insufficient experience available to make specific dosage recommendations for patients with renal impairment. Caution should be used when administering leflunomide in this population. It should be considered that the active metabolite of leflunomide, A771726, is highly protein bound.

- **Blood pressure**

Blood pressure must be checked before the start of leflunomide treatment and periodically thereafter.

- **Use in Males**

Available information does not suggest that leflunomide would be associated with an increased risk of male-mediated fetal toxicity. However, animal studies to evaluate this specific risk have not been conducted. To minimize any possible risk, men wishing to father a child should consider discontinuing leflunomide and go through the drug elimination procedure described in section *Pregnancy and lactation*.

In either case the A771726 plasma concentration is then measured for the first time. Thereafter, the A771726 plasma concentration must be determined again after an interval of at least 14 days. If both

plasma concentrations are below 0.02 mg/l, and after a waiting period of at least 3 months, the risk of foetal toxicity is very low.

- **Washout procedure**

Cholestyramine 8 g is administered 3 times daily. Alternatively, 50 g of activated powdered charcoal is administered 4 times daily. Duration of a complete washout is usually 11 days. The duration may be modified depending on clinical or laboratory variables.

- **Lactose**

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose galactose malabsorption should not take this medicine.

**Interaction with other medicinal products and other forms of interactions**

- Increased side effects may occur in case of recent or concomitant use of hepatotoxic or haematotoxic drugs or when leflunomide treatment is followed by such drugs without a washout period (see *Special warnings and special precautions for use*). Therefore, closer monitoring of liver enzymes and haematological parameters is recommended in the initial phase after switching.
- Methotrexate: In a small (n=30) study with co-administration of leflunomide (10 to 20 mg per day) with methotrexate (10 to 25 mg per week) a 2- to 3-fold elevation in liver enzymes was seen in 5 of 30 patients. All elevations resolved, 2 with continuation of both drugs and 3 after discontinuation of leflunomide. A more than 3-fold increase was seen in another 5 patients. All of these also resolved, 2 with continuation of both drugs and 3 after discontinuation of leflunomide. Therefore, although, in general, no waiting period is necessary when changing from leflunomide to methotrexate, closer monitoring of liver enzymes is recommended in the initial phase after switching.
- Vaccinations: No clinical data are available on the efficacy and safety of vaccinations during leflunomide treatment. Vaccination with live attenuated vaccines is, however, not recommended. The long half-life of leflunomide should be considered when contemplating administration of a live attenuated vaccine after stopping leflunomide.
- Warfarin: There have been case reports of increased prothrombin time, when leflunomide and warfarin were co-administered. A pharmacodynamics interaction with warfarin was observed with A771726 in a clinical pharmacology study. Therefore, when warfarin is co-administered, close INR follow-up and monitoring is recommended.
- Food: The extent of leflunomide absorption is not affected when taken with food.

Effect of other drugs on leflunomide:

- *In vitro* inhibition studies in human liver microsomes suggest that cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2C19 and 3A4 are involved in leflunomide metabolism. An *in vivo* interaction study with leflunomide and cimetidine (non-specific weak- cytochrome P450 (CYP) inhibitor) has demonstrated a lack of a significant impact on A771726 exposure.
- Following concomitant administration of a single dose of leflunomide to subjects receiving multiple doses of rifampicin (non-specific cytochrome P450 inducer) A771726 peak levels were increased by approximately 40%, whereas the AUC was not significantly changed. The mechanism of this effect is unclear. The potential for leflunomide levels to continue to increase with multiple dosing may need to be considered if patients are to be receiving both leflunomide and rifampicin.
- Administration of cholestyramine or activated charcoal leads to a rapid and significant decrease in plasma A771726 concentration. The mechanism is thought to be by interruption of enterohepatic recycling and/or gastrointestinal dialysis of A771726. (See *Pregnancy and lactation and Overdose*)

If the patient is already receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or corticosteroids, these may be continued after starting leflunomide.

Effect of leflunomide on other drugs:

- BCRP substrates: Although a pharmacokinetic interaction with a BCRP substrate (rosuvastatin) was observed with A771726, no pharmacokinetic interaction in 12 patients between leflunomide (10 to 20 mg per day) and methotrexate (a BCRP substrate; 10 to 25 mg per week) was demonstrated.
- *In vivo* drug interaction studies have demonstrated a lack of significant drug interaction between leflunomide and triphasic oral contraceptives. In a study in which leflunomide was given concomitantly with a triphasic oral contraceptive pill containing 30 µg ethinylloestradiol to healthy female volunteers.

There was no reduction in contraceptive activity of the pill, and A771726 pharmacokinetics were within predicted ranges. A pharmacokinetic interaction with oral contraceptives was observed with A771726.

The following pharmacokinetic and pharmacodynamics interaction studies were conducted with A771726 (principal active metabolite of leflunomide). As similar drug-drug interactions cannot be excluded for leflunomide at recommended doses, the following study results and recommendations should be considered in patients treated with leflunomide:-

**Effect on repaglinide (CYP2C8 substrate):** There was an increase in mean repaglinide  $C_{max}$  and AUC (1.7- and 2.4-fold, respectively), following repeated doses of A771726, suggesting that A771726 is an inhibitor of CYP2C8 *in vivo*. Therefore, monitoring patients with concomitant use of drugs metabolised by CYP2C8, such as repaglinide, paclitaxel, pioglitazone or rosiglitazone, is recommended as they may have higher exposure.

**Effect on caffeine (CYP1A2 substrate):** Repeated doses of A771726 decreased mean  $C_{max}$  and AUC of caffeine (CYP1A2 substrate) by 18% and 55%, respectively, suggesting that A771726 may be a weak inducer of CYP1A2 *in vivo*. Therefore, medicinal products metabolised by CYP1A2 (such as duloxetine, alosetron, theophylline and tizanidine) should be used with caution during concomitant treatment, as it could lead to the reduction of the efficacy of these products.

**Effect on organic anion transporter 3 (OAT3) substrates:** There was an increase in mean cefaclor  $C_{max}$  and AUC (1.43- and 1.54-fold, respectively), following repeated doses of A771726, suggesting that A771726 is an inhibitor of OAT3 *in vivo*. Therefore, when coadministered with substrates of OAT3, such as cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indomethacin, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexate, zidovudine, caution is recommended.

**Effect on BCRP and/or organic anion transporting polypeptide B1 and B3 (OATP1B1/B3) substrates:** There was an increase in mean rosuvastatin  $C_{max}$  and AUC (2.65- and 2.51-fold, respectively), following repeated doses of A771726. However, there was no apparent impact of this increase in plasma rosuvastatin exposure on the HMG-CoA reductase activity. If used together, the dose of rosuvastatin should not exceed 10 mg once daily. For other substrates of BCRP (e.g., methotrexate, topotecan, sulfasalazine, daunorubicin, doxorubicin) and the OATP family especially HMG-CoA reductase inhibitors (e.g., simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexate, nateglinide, repaglinide, rifampicin) concomitant administration should also be undertaken with caution. Patients should be closely monitored for signs and symptoms of excessive exposure to the medicinal products and reduction of the dose of these medicinal products should be considered.

**Effect on oral contraceptive (0.03 mg ethinylestradiol and 0.15 mg levonorgestrel):** There was an increase in mean ethinylestradiol  $C_{max}$  and  $AUC_{0-24}$  (1.58- and 1.54-fold, respectively) and levonorgestrel  $C_{max}$  and  $AUC_{0-24}$  (1.33- and 1.41-fold, respectively) following repeated doses of A771726. While this interaction is not expected to adversely impact the efficacy of oral contraceptives, consideration should be given to the type of oral contraceptive treatment.

**Effect on warfarin:** Repeated doses of A771726 had no effect on the pharmacokinetics of S-warfarin, indicating that A771726 is not an inhibitor or an inducer of CYP2C9. However, a 25% decrease in peak international normalised ratio (INR) was observed when A771726 was co-administered with warfarin as compared with warfarin alone. Therefore, when warfarin is co-administered, close INR follow-up and monitoring is recommended.

## **Pregnancy and lactation**

### **• Pregnancy**

There are no clinical studies evaluating leflunomide in pregnant women. However, A771726 is teratogenic in rats and rabbits, and it may cause fetal harm in humans.

Leflunomide is contraindicated in pregnant women, or women of childbearing potential who are not using reliable contraception (see *Interaction with other medicinal products and other forms of interactions*) during treatment with leflunomide and thereafter as long as the plasma levels of the active metabolite, A771726, are above 0.02 mg/l. Pregnancy must be excluded before start of treatment with leflunomide.

Patient must be advised that if there is any delay in onset of menses or any other reason to suspect pregnancy, they must notify the physician immediately for pregnancy testing, and if positive, the physician and patient must discuss the risk to the pregnancy. It is possible that rapidly lowering the blood level of the active metabolite, by instituting the drug elimination procedure described below, at

the first delay of menses may decrease the risk to the fetus from leflunomide.

For women receiving leflunomide treatment and who wish to become pregnant, one of the following procedures is recommended:

- After stopping treatment with leflunomide, cholestyramine 8 g is administered 3 times daily for a period of 11 days.
- After stopping treatment with leflunomide, 50 g of activated charcoal is administered 4 times daily for a period of 11 days.

The 11 days do not need to be consecutive unless there is a need to lower the A771726 plasma level rapidly.

In either case, the A771726 plasma levels  $< 0.02$  mg/l must be verified by 2 separate tests at least 14 days apart. Human plasma levels of the active metabolite less than 0.02 mg/l (0.02 µg/ml) are expected to have minimal risk based on available data.

Without the drug elimination procedure, it may take up to 2 years to reach A771726 levels  $< 0.02$  mg/l, due to individual variation in drug clearance. However, also after a such a waiting period, verification of A771726 levels  $< 0.02$  mg/l by 2 separate tests at an interval of at least 14 days is required. If a waiting period of up to approximately 2 years under reliable contraception is considered unpractical, prophylactic institution of a washout procedure may be advisable.

Reliable contraception with oral contraceptives may not be guaranteed during the washout procedure with cholestyramine or activated charcoal. Use of alternative contraceptive methods is recommended.

Risk of birth defects and other adverse pregnancy outcomes occurring in women who inadvertently became pregnant while taking leflunomide for any length of time in the 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy are described in *Pharmacodynamic properties*.

- Lactation

Animal studies indicate that leflunomide or its metabolites pass into breast milk. It is, however, not known if leflunomide or its metabolites are excreted into human milk. Women, therefore, should not breast-feed while they are receiving leflunomide. A decision should be made whether to proceed with breast-feeding or to initiate treatment with leflunomide, taking into account the importance of the drug for the mother.

### **Effects on ability to drive and use machines**

In the case of side effects such as dizziness the patient's ability to concentrate and to react properly may be impaired. In such cases patients should refrain from driving cars and using machines.

### **Undesirable effects**

Classification of expected frequencies: common = 1-10% of patients; uncommon = 0.1-1% of patients; rare = 0.01-0.1% of patients; very rare = 0.01% of patients or less; not known (cannot be estimated from the available data).

#### Gastrointestinal system, liver

*Common:* Diarrhea, nausea, vomiting, anorexia, oral mucosal disorders (e.g. aphthous stomatitis, mouth ulcerations), abdominal pain, elevation of liver parameters (e.g. transaminases, less often gamma-GT, alkaline phosphatase, bilirubin), colitis including microscopic colitis.

*Uncommon:* Taste disturbances.

*Rare:* Hepatitis, jaundice/cholestasis.

*Very rare:* Severe liver injury such as hepatic failure and acute hepatic necrosis that may be fatal, pancreatitis

#### Cardiovascular system

*Common:* Increase in blood pressure

*Not known:* Pulmonary hypertension

#### Haemic and lymphatic system

*Common:* Leucopenia with leucocyte count  $> 2 \times 10^9/l$  ( $> 2$  G/l).

*Uncommon:* Anemia, thrombocytopenia with platelet count  $< 100 \times 10^9/l$  ( $< 100$  G/l).

*Rare:* Leucopenia with leucocyte count  $< 2 \times 10^9/l$  ( $< 2$  G/l), eosinophilia, pancytopenia.

*Very rare:* Agranulocytosis.

Recent, concomitant or consecutive use of potentially myelotoxic agents may be associated with a higher risk of haematological effects.

#### Nervous system

*Common:* Headache, dizziness, paraesthesia.

*Uncommon:* Taste disturbances, anxiety.

*Very rare:* Peripheral neuropathy.

#### Allergic reactions, skin and appendages

*Common:* Mild allergic reactions (including maculopapular and other rashes), pruritus, eczema, dry skin, increased hair loss.

*Uncommon:* Urticaria.

*Very rare:* Severe anaphylactic/oid reactions, Stevens-Johnson syndrome (erythema multiforme of major type), toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme. In case reports received so far, a causal relationship with leflunomide treatment could not be established, but cannot be excluded.

*Very rare:* Vasculitis, including cutaneous necrotizing vasculitis. Due to the underlying disease, a causal relationship could not be established.

#### Infection

*Rare:* Severe infections and sepsis, which may be fatal.

Most of the case reports were confounded by concomitant immunosuppressant therapy and/or comorbid illness, in addition to rheumatoid disease, which may predispose patients to infection.

Medications like leflunomide that have immunosuppression potential may cause patients to be more susceptible to infections, including opportunistic infections (see *Special warnings and special precautions for use*).

In clinical studies, the incidence of e.g. rhinitis and bronchitis (5% vs. 2%), and pneumonia (3% vs. 0%) was slightly increased in patients treated with leflunomide compared to placebo, whereas the overall incidence of infections was comparable.

#### Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

*Rare:* Interstitial lung disease (including interstitial pneumonitis), which may be fatal.

#### Skin and subcutaneous tissue disorders

*Not known:* Cutaneous lupus erythematosus, pustular psoriasis or worsening psoriasis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), skin ulcer (see *Special warnings and special precautions for use*).

#### Musculoskeletal and connective tissue disorders

*Common:* Tenosynovitis

*Uncommon:* Tendon rupture

#### Renal and urinary disorders

Not known: Renal failure

#### Other

*Common:* Weight loss, asthenia.

*Uncommon:* Hypokalaemia.

Mild hyperlipidaemia may occur. Uric acid levels usually decrease, due to a uricosuric effect. Possible further laboratory findings for which clinical relevance could not be established include: small increases in LDH, CK and a small decrease in phosphate.

Tenosynovitis and tendon rupture have been reported as adverse events under treatment with leflunomide, however, a causal relationship could not be established.

Marginal (reversible) decreases in sperm concentration, total sperm count and rapid progressive motility cannot be excluded.



The risk of malignancy, particularly lymphoproliferative disorders, is also known to be increased with use of some immunosuppressive drugs.

## **Overdose**

### *Symptoms*

There have been reports of chronic overdose in patients taking Arava at daily dose up to five times the recommended daily dose and reports of acute overdose in adults or children. There were no adverse events reported in the majority of case reports of overdose. Adverse events were consistent with the safety profile for Arava (see *Undesirable effects*). The most frequent adverse events observed were diarrhea, abdominal pain, leukopenia, anemia and elevated liver function tests.

### *Management*

In the event of relevant overdose or toxicity, cholestyramine or activated charcoal is recommended to accelerate elimination. Cholestyramine given orally at a dose of 8 g three times a day for 24 hours to three healthy volunteers decreased plasma levels of A771726 by approximately 40% in 24 hours and by 49-65% in 48 hours.

Administration of activated charcoal (powder made into a suspension) orally or via nasogastric tube (50 g every 6 hours for 24 hours) has been shown to reduce plasma concentrations of the active metabolite A771726 by 37% in 24 hours and by 48% in 48 hours.

These washout procedures may be repeated if clinically necessary.

Studies with both hemodialysis and CAPD (chronic ambulatory peritoneal dialysis) indicate that A771726, the primary metabolite of leflunomide, is not dialyzable.

## **PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: selective immunosuppressive agents, ATC code: L04AA13.

- **Human pharmacology**

Leflunomide is a disease-modifying anti-rheumatic agent with antiproliferative properties. Leflunomide has shown to improve signs and symptoms and to slow down the progression of joint destruction in active rheumatoid arthritis. In the respective studies the large majority of patients used concomitant NSAIDs or low doses of corticosteroids.

- **Animal pharmacology**

Leflunomide is effective in animal models of arthritis and of other autoimmune diseases and transplantation. It has immunomodulating/immunosuppressive characteristics, acts as an antiproliferative agent, and displays anti-inflammatory properties.

*In vivo*, it is rapidly and almost completely metabolised to A771726, which is active *in vitro*, and is presumed to be the active medicinal product.

Leflunomide exhibits the best protective effects on animal models of autoimmune diseases when administered in the early phase of the disease progression. In animal models of chronic graft versus host disease and solid organ graft rejection, leflunomide has prolonged rejection time or reversed ongoing rejection reactions. In addition, leflunomide has exhibited anti-inflammatory activity, yet only weak to no analgesic or antipyretic activity. In a model of experimental septicaemia, leflunomide did not alter the resistance of mice to bacterial pathogens.

- **Mode of action**

A771726, the active metabolite of leflunomide, slows down the progress of target cells through different phases of the cell cycle.

*In vitro*, after mitogen stimulation, A771726, the active metabolite, inhibits T-cell proliferation and DNA synthesis. It inhibits mitogen-stimulated proliferation of human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), and proliferation in transformed murine and human cell lines, in a dose-dependent fashion. This antiproliferative activity is reversed by the addition of uridine to the cell culture, indicating that A771726 acts at the level of the pyrimidine biosynthesis pathway. Binding studies using radiolabelled ligand demonstrate that the active metabolite binds to and inhibits the human enzyme dihydroorotate dehydrogenase (DHODH). Together, these data suggest that, *in vivo*, at concentrations achievable in patients receiving leflunomide, pyrimidine synthesis in lymphocytes and other rapidly dividing cell

populations may be inhibited. Further, the inhibition of tyrosine kinase activity has been reported, for both *in vitro* and *in vivo* situations. The *in vitro* activity does not seem to be mediated directly through enzyme inhibition and takes place only at much higher concentrations of A771726 than is necessary for the inhibition of DHODH.

- **Clinical efficacy**

1. **Rheumatoid Arthritis**

The efficacy of Arava in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) was demonstrated in three controlled trials showing reduction in signs and symptoms, and inhibition of structural damage. In two of the three controlled trials, efficacy was also demonstrated for improvement in physical function. In all Arava monotherapy studies, an initial loading dose of 100 mg per day for three days only was used followed by 20 mg per day thereafter.

#### *US301*

Study US301, a 2 year placebo-controlled study, randomized 482 patients with active RA of at least 6 months duration to leflunomide 20 mg/day (n=182), methotrexate 7.5 mg/week increasing to 15 mg/week (n=182), or placebo (n=118). All patients received folate 1 mg BID. Primary analysis was at 52 weeks with blinded treatment to 104 weeks. Overall, 235 of the 508 randomized treated patients (482 in primary data analysis and an additional 26 patients), continued into a second 12 months of double-blind treatment (98 leflunomide, 101 methotrexate, 36 placebo). Leflunomide dose continued at 20 mg/day and the methotrexate dose could be increased to a maximum of 20 mg/week. In total 190 patients (83 leflunomide, 80 methotrexate, 27 placebo) completed 2 years of double-blind treatment.

#### *MN301/303/305*

Study MN301, a placebo-controlled study, randomized 358 patients with active RA to leflunomide 20 mg/day (n=133), sulfasalazine 2.0 g/day (n=133), or placebo (n=92). Treatment duration was 24 weeks. An extension of the study was an optional 6-month, non-placebo active controlled, blinded continuation of MN301, resulting in a 12-month comparison of leflunomide and sulfasalazine (study MN303). Of the 168 patients who completed 12 months of treatment in MN301 and MN303, 146 patients (87%) entered a 1-year extension non-placebo active controlled study of double blind active treatment (MN305; 60 leflunomide, 60 sulfasalazine, 26 placebo/sulfasalazine). Patients continued on the same daily dosage of leflunomide or sulfasalazine that they had been taking at the completion of MN301/303. A total of 121 patients (53 leflunomide, 47 sulfasalazine, 21 placebo/sulfasalazine) completed the 2 years of double-blind treatment.

#### *MN302/304*

Study MN302, a non-placebo active controlled study, randomized 999 patients with active RA to leflunomide 20 mg/day (n=501) or methotrexate at 7.5 mg/week increasing to 15 mg/week (n=498). Folate supplementation was used in 10% of patients. Treatment duration was 52 weeks. Of the 736 patients who completed 52 weeks of treatment in study MN302, 612 (83%) entered the double-blind, 1-year extension study MN304 (292 leflunomide, 320 methotrexate). Patients continued on the same daily dosage of leflunomide or methotrexate that they had been taking at the completion of MN302. There were 533 patients (256 leflunomide, 277 methotrexate) who completed 2 years of double-blind treatment.

- a) Signs and symptoms Rheumatoid Arthritis

Relief of signs and symptoms was assessed using the American College of Rheumatology (ACR) 20 Responder Index, a composite of clinical, laboratory, and functional measures in rheumatoid arthritis. An "ACR20 Responder" is a patient who had  $\geq 20\%$  improvement in both tender and swollen joint counts and in 3 of the following 5 criteria: physician global assessment, patient global assessment, functional ability measure [Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ)], visual analog pain scale, and erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein. An "ACR20 Responder at Endpoint" is a patient who completed the study and was an ACR20 Responder at the completion of the study. Arava was statistically significantly superior to placebo in reducing the signs and symptoms of RA by the primary efficacy analysis, ACR20 Responder at Endpoint, in study US301 (at the primary 12 months endpoint) and MN301 (at 6 month endpoint). ACR20 Responder at Endpoint rates with Arava treatment were consistent across the 6 and 12 month studies (41-49%). No consistent differences were demonstrated between leflunomide and methotrexate or between leflunomide and sulfasalazine. Arava treatment effect was evident by 1 month, stabilized by 3-6 months, and continued throughout the course of treatment.

### *Maintenance of effect*

After completing 12 months of treatment, patients continuing on study treatment were evaluated for an additional 12 months of double-blind treatment (total treatment period of 2 years) in studies US301, MN305, and MN304. ACR Responder rates at 12 months were maintained over 2 years in most patients continuing a second year of treatment. Improvement from baseline in the individual components of the ACR responder criteria was also sustained in most patients during the second year of Arava treatment in all three trials.

#### b) Inhibition of structural damage

Inhibition of structural damage compared to control was assessed using the Sharp Score, a composite score of X-ray erosions and joint space narrowing in hands/wrists and forefeet. Arava was statistically significantly superior to placebo in inhibiting the progression of disease by the Sharp Score. No consistent differences were demonstrated between leflunomide and methotrexate or between leflunomide and sulfasalazine.

#### c) Improvement in physical function

Improvement in physical function was assessed using the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the Medical Outcomes Survey Short Form (SF-36). The Health Assessment Questionnaire (HAQ) assesses a patient's physical function and degree of disability. Arava was statistically significantly superior to placebo in improving physical function. Superiority to placebo was demonstrated consistently across all eight HAQ DI subscales (dressing, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip and activities) in both placebo controlled studies.

The Medical Outcomes Survey Short Form 36 (SF-36), a generic health-related quality of life questionnaire, further addresses physical function. In US301, at 12 months, Arava provided statistically significant improvements compared to placebo in the Physical Component Summary (PCS) Score.

### *Maintenance of effect*

The improvement in physical function demonstrated at 6 and 12 months was maintained over two years. In those patients continuing therapy for a second year, this improvement in physical function as measured by HAQ and SF-36 (PCS) was maintained.

## **2. Psoriatic Arthritis**

Adult patients with Psoriatic Arthritis (PsA) were randomized either to leflunomide or to placebo. Treatment duration was 6 months and dosing was 100 mg/day for three days followed by 20 mg/day leflunomide for the remaining of the period. In the leflunomide group, of the patients that were fully analyzable (n=186), 59.0% had an improvement of the Psoriatic Arthritis Treatment Response Criteria (PsARC), the primary endpoint, compared with 29.7% in the placebo group ( $p < 0.0001$ ). PsARC is a measure combining a physician global assessment, a patient global self assessment, a joint pain/tenderness score and a joint swelling score. Improvement of PsARC is defined as a decrease by  $\geq 30\%$  for joint scores and by  $\geq 1$  point for global assessments. An improvement of at least 2 of the above, one of which had to be joint pain/tenderness or joint swelling score and no worsening in any of the 4 measures was required to be considered as a responder.

Changes in Psoriasis Area and Severity Index (PASI) reflect changes in the extent and severity of psoriasis lesions as judged by erythema, desquamation, and infiltration. Leflunomide resulted in significant improvement in PASI scores over the 24-week study relative to placebo, with a mean ( $\pm$ SD) improvement of 22.4% ( $\pm 51.6\%$ ) in the leflunomide group compared with a deterioration of 2.2% ( $\pm 70.4\%$ ) in the placebo group ( $p = 0.0030$ ). Compared to the placebo group, a significantly greater proportion of patients in the leflunomide group experienced a  $\geq 50\%$  reduction in PASI scores (PASI 50; 18.9% vs 30.4%;  $p = 0.050$ ) and  $\geq 75\%$  reduction in PASI scores (PASI 75; 7.8% vs 17.4%;  $p = 0.048$ ) from baseline. The adverse events observed in the clinical study in PsA patients were comparable to the adverse events seen in the clinical trials in Rheumatoid Arthritis patients.

### *Paediatrics*

Leflunomide was studied in a single multicenter, randomized, double-blind, active-controlled trial in 94 patients (47 per arm) with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. Patients were 3-17 years of age with active polyarticular course JRA regardless of onset type and naive to methotrexate or leflunomide. In this trial, the loading dose and maintenance dose of leflunomide was based on three weight categories:  $< 20$  kg, 20-40 kg, and  $> 40$  kg. After 16 weeks treatment, the difference in response rates was statistically significant in favour of methotrexate for the JRA Definition of

Improvement (DOI)  $\geq 30\%$  ( $p=0.02$ ). In responders, this response was maintained during 48 weeks. (See *Posology and method of administration*).

The pattern of adverse events of leflunomide and methotrexate seems to be similar, but the dose used in lighter subjects resulted in a relatively low exposure (see *Pharmacokinetic properties*). These data do not allow an effective and safe dose recommendation.

- **Exposure during pregnancy**

Leflunomide must not be used in pregnant women, or women of childbearing potential who are not using reliable contraception during treatment with leflunomide. Pregnancy must be ruled out before the start of treatment with leflunomide. Patients must be advised that if there is any reason to suspect pregnancy, they must notify their physician for pregnancy testing, and if positive, risk related to the pregnancy outcomes must be discussed. Drug elimination procedures to rapidly lower the blood level of the active metabolite of leflunomide may decrease the risk to the fetus (see *Contraindication and Pregnancy and lactation*).

A pregnancy outcome prospective study, was conducted by the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) to estimate the risk of birth defects and other adverse pregnancy outcomes due to inadvertent leflunomide exposure in the first trimester of pregnancy. Pregnant subjects were recruited into one of three groups: women with a diagnosis of rheumatoid arthritis who took at least one dose of leflunomide ( $n=64$ ), a disease-matched comparison group without leflunomide exposure during pregnancy ( $n=108$ ), or a comparison group of healthy pregnant women ( $n=78$ ). Inadvertant exposure to leflunomide during the 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy followed by discontinuation of the drug plus washout procedure with cholestyramine resulted in major structural defects in 5.4% of live births compared to either of the comparison groups (4.2% in the disease matched group and 4.2% in healthy pregnant women).

The results of this study, which was prematurely discontinued due to a decline in recruitment, do not change the initial contraindication of leflunomide use in pregnancy. In particular, the study did not address possible risks associated with use of leflunomide over the entire period of embryonic development as all subjects in the leflunomide exposed group discontinued the medication upon recognition of pregnancy, nearly all went through at least one course of drug elimination procedure and most subjects were not exposed to leflunomide beyond 3 weeks post-conception.

### **Pharmacokinetic properties**

Leflunomide is rapidly converted to the active metabolite, A771726, by first-pass metabolism (ring opening) in gut wall and liver. In a study with radiolabelled <sup>14</sup>C-leflunomide in three healthy volunteers, no unchanged leflunomide was detected in plasma, urine or faeces. In other studies, unchanged leflunomide levels in plasma have rarely been detected, however, at ng/ml plasma levels. The only plasma radiolabelled metabolite detected was A771726. This metabolite is responsible for essentially all the *in vivo* activity of Arava.

### **Absorption**

Excretion data from the <sup>14</sup>C study indicated that at least about 82 to 95% of the dose is absorbed. The time to peak plasma concentrations of A771726 is very variable. Peak plasma levels can occur between 1 hour and 24 hours after single administration. Leflunomide can be administered with food, since the extent of absorption is comparable in the fed and fasting state. Due to the very long half-life of A771726 (approximately 2 weeks), a loading dose of 100 mg for 3 days was used in clinical studies to facilitate the rapid attainment of steady-state levels of A771726. Without a loading dose, it is estimated that attainment of steady-state plasma concentrations would require nearly two months of dosing. In multiple dose studies in patients with rheumatoid arthritis, the pharmacokinetic parameters of A771726 were linear over the dose range of 5 to 25 mg. In these studies, the clinical effect was closely related to the plasma concentration of A771726 and to the daily dose of leflunomide. At a dose level of 20 mg/day, average plasma concentration of A771726 at steady state is approximately 35 µg/ml. At steady state plasma levels accumulate about 33- to 35-fold compared with single dose.

### **Distribution**

In human plasma, A771726 is extensively bound to protein (albumin). The unbound fraction of A771726 is about 0.62%. Binding of A771726 is linear in the therapeutic concentration range. Binding of A771726 appeared slightly reduced and more variable in plasma from patients with rheumatoid arthritis or chronic renal insufficiency. The extensive protein binding of A771726 could lead to displacement of other highly bound drugs. *In vitro* plasma protein binding interaction studies with

warfarin at clinically relevant concentrations, however, showed no interaction. Similar studies showed that ibuprofen and diclofenac did not displace A771726, whereas the unbound fraction of A771726 is increased 2- to 3-fold in the presence of tolbutamide. A771726 displaced ibuprofen, diclofenac and tolbutamide but the unbound fraction of these drugs is only increased by 10% to 50%. There is no indication that these effects are of clinical relevance. Consistent with extensive protein binding A771726 has a low apparent volume of distribution (approximately 11 l). There is no preferential uptake in erythrocytes.

#### *Metabolism*

Leflunomide is metabolised to one primary (A771726) and many minor metabolites including TFMA (4-trifluoromethylaniline). The metabolic biotransformation of leflunomide to A771726 and subsequent metabolism of A771726 is not controlled by a single enzyme and has been shown to occur in microsomal and cytosolic cellular fractions. Interaction studies with cimetidine (non-specific cytochrome P450 inhibitor) and rifampicin (non-specific cytochrome P450 inducer) indicate that *in vivo* CYP enzymes are involved in the metabolism of leflunomide only to a small extent.

#### *Elimination*

Elimination of A771726 is slow and characterised by an apparent clearance of about 31 ml/hr. The elimination half-life in patients is approximately 2 weeks. After administration of a radiolabelled dose of leflunomide, radioactivity was equally excreted in faeces, probably by biliary elimination, and in urine. A771726 was still detectable in urine and faeces 36 days after a single administration. The principal urinary metabolites were glucuronide products derived from leflunomide (mainly in 0 to 24 hours samples) and an oxanilic acid derivative of A771726. The principal faecal component was A771726.

It has been shown in man that administration of an oral suspension of activated powdered charcoal or cholestyramine leads to a rapid and significant increase in A771726 elimination rate and decline in plasma concentrations (see *Overdose*). This is thought to be achieved by a gastrointestinal dialysis mechanism and/or by interrupting enterohepatic recycling.

#### *Pharmacokinetics in renal failure*

Leflunomide was administered as a single oral 100 mg dose to 3 hemodialysis patients and 3 patients on continuous peritoneal dialysis (CAPD). The pharmacokinetics of A771726 in CAPD subjects appeared to be similar to healthy volunteers. A more rapid elimination of A771726 was observed in hemodialysis subjects which was not due to extraction of drug in the dialysate but instead to displacement of protein binding. Population kinetic analysis of all 6 of these patients demonstrated that although clearance of A771726 is increased approximately 2-fold, terminal half-life of elimination is similar to that for healthy subjects since the volume of distribution is also increased.

#### *Pharmacokinetics in liver failure*

No data are available regarding treatment of patients with hepatic impairment. The active metabolite A771726 is extensively protein bound and cleared via hepatic metabolism and biliary secretion. These processes may be affected by hepatic dysfunction.

#### *Pharmacokinetics in Pediatrics*

The pharmacokinetics of A771726 following oral administration of leflunomide have been investigated in 73 pediatric patients with polyarticular course Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) who ranged in age from 3 to 17 years. The results of a population pharmacokinetic analysis of these trials have demonstrated that pediatric patients with body weights  $\leq$  40 kg have a reduced systemic exposure (measured by  $C_{ss}$ ) of A771726 relative to adult rheumatoid arthritis patients (see *Posology and method of administration*).

#### *Influence of age*

Pharmacokinetics in children and adolescents have not been studied. Pharmacokinetic data in elderly (> 65 years) are limited but consistent with pharmacokinetics in younger adults.

#### *Smoking*

A population-based pharmacokinetic analysis of the Phase III data indicated that smokers had a 38% increase in clearance over nonsmokers; however, no difference in clinical efficacy was seen between smokers and nonsmokers.

### **Preclinical safety data**

- **Acute toxicity**

Leflunomide, administered orally and intraperitoneally, has been studied in acute toxicity studies in mice and rats.

In mice the oral LD50 values ranged from 200-500 mg/kg and in rats between 100 and 250 mg/kg. After intraperitoneal administration, the LD50 values were approximately 400 mg/kg in mice and between 200 and 400 mg/kg in rats.

- **Chronic toxicity**

Repeated oral administration of leflunomide to rats and dogs for up to 6 months duration revealed no effect doses of 0.5 and 0.8 mg/kg/day respectively. Higher doses caused pathologic changes in rats, namely bone marrow hypoplasia, reduced splenic thrombocytopoiesis, thymic atrophy, haemorrhages in gastrointestinal tract and other tissues, and mortalities. At 1 mg/kg/day and higher doses, anemia and splenic extramedullary erythropoiesis were present. In dogs reduced erythrocyte parameters, presence of Heinz bodies and/or Howell-Jolly bodies, extramedullary haemopoiesis and haemosiderosis were noted. Mortalities occurred in dogs given 8 mg/kg/day. Due to its pharmacodynamic activity, leflunomide inhibits cell proliferation and differentiation. Accordingly, effects on reproductive organs were seen in repeated-dose studies in mice at high dose levels (degeneration and atrophy of testicles, prostate, seminal vesicles, at 30 mg/kg body weight and atrophy of ovaries and uterus at 100 mg/kg body weight). In dogs, reduced prostate and testes weights were noted in a 3month study in the high dose group (8 mg/kg body weight).

- **Mutagenicity**

Leflunomide was not mutagenic in the Ames Assay, the Unscheduled DNA Synthesis Assay, or in the HGPRT Gene Mutation Assay. In addition, leflunomide was not clastogenic in the *in vivo* Mouse Micronucleus Assay nor in the *in vivo* Cytogenetic Test in Chinese Hamster Bone Marrow Cells. However, 4-trifluoromethylaniline (TFMA), a minor metabolite of leflunomide, was mutagenic in the Ames Assay and in the HGPRT Gene Mutation Assay and was clastogenic in the *in vitro* Assay for Chromosome Aberrations in the Chinese Hamster Cells. TFMA was not clastogenic in the *in vivo* Mouse Micronucleus Assay nor in the *in vivo* Cytogenetic Test in Chinese Hamster Bone Marrow Cells.

- **Carcinogenicity**

No evidence of carcinogenicity was observed in a 2-year bioassay in rats at oral doses of leflunomide up to the maximally tolerated dose of 6 mg/kg (approximately 1/40 the maximum human M1 systemic exposure based on AUC). However, male mice in a 2 year bioassay exhibited an increased incidence in lymphoma at an oral dose of 15 mg/kg, the highest dose studied (1.7 times the human M1 exposure based on AUC). Female mice in the same study exhibited a dose-related increased incidence of bronchoalveolar adenomas and carcinomas combined beginning at 1.5 mg/kg (approximately 1/10 the human M1 exposure based on AUC). The significance of the findings in mice relative to the clinical use of leflunomide is not known.

- **Antigenicity**

Leflunomide was not antigenic in the active systemic and passive cutaneous anaphylaxis test in guinea pigs and was devoid of sensitising properties.

- **Teratogenicity**

A771726 is teratogenic in rats and rabbits. Leflunomide, when administered orally to rats during organogenesis at a dose of 15 mg/kg, was teratogenic (most notably anophthalmia or microphthalmia and internal hydrocephalus). The systemic exposure of rats at this dose was approximately 1/10 of the human exposure level based on AUC. Under these exposure conditions, leflunomide also caused a decrease in the maternal body weight and an increase in embryoletality with a decrease in fetal body weight for surviving fetuses. In rabbits, oral treatment with 10 mg/kg of leflunomide during organogenesis resulted in fused, dysplastic sternebrae. The exposure level at this dose was essentially equivalent to the maximum human exposure level based on AUC. At a 1-mg/kg dose, leflunomide was not teratogenic in rats and rabbits.

When female rats were treated with 1.25 mg/kg of leflunomide beginning 14 days before mating and continuing until the end of lactation, the offspring exhibited marked (greater than 90%) decreases in postnatal survival. The systemic exposure level at 1.25 mg/kg was approximately 1/100 the human exposure level based on AUC.

## **PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **List of excipients**

Excipients: Starch, povidone, crospovidone, talc, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, hydroxypropyl-methylcellulose, titanium dioxide, polyethylene glycol, lactose monohydrate, macrogol 8000, and - for the 20 mg tablet - yellow ferric oxide.

**Incompatibilities**

Not applicable

**Special precautions for storage**

Do not store above 30°C.

Blister packs: Store in the original package.

Bottles: Keep the container tightly closed. Protect from light

Keep out of the reach of children.

**Expiry date**

Do not use later than the date of expiry stated on the packaging.

**DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Leflunomide CCDS version 23 (01 Aug 2024)

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย (ฉบับใหม่)

### อะราวา

#### ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

ตัวยาลำคัญ: เลฟฟลูโนไมด์

#### ส่วนประกอบทางปริมาณและคุณภาพ

อะราวา 20 ใน 1 เม็ด ประกอบด้วยตัวยาลำคัญเลฟฟลูโนไมด์ 20 มิลลิกรัม

#### ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสำหรับรับประทาน

#### คุณสมบัติทางคลินิก

##### ข้อบ่งใช้ในการรักษา

ยาเลฟฟลูโนไมด์มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอาการ:

- โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (บรรเทาอาการและอาการแสดงของโรค, ชะลอกระบวนการทำลายของข้อที่เห็นได้ด้วยภาพทางรังสี, ช่วยให้ผู้ป่วยเคลื่อนไหวได้ดีขึ้น) โดยจัดเป็นยากลุ่ม disease-modifying antirheumatic drug (DMARD)
- โรคข้ออักเสบซอโรเอติก (psoriatic arthritis)

หากผู้ป่วยเพิ่งได้รับการรักษาหรือได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์ร่วมกับยากลุ่ม DMARD ที่มีพิษต่อตับหรือต่อเลือด (เช่น methotrexate) อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ดังนั้น การเริ่มให้การรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์ต้องพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงเหล่านี้อย่างรอบคอบ นอกจากนี้ การเปลี่ยนจากยาเลฟฟลูโนไมด์เป็นยาอื่นในกลุ่ม DMARD โดยไม่ได้ผ่านกระบวนการขจัดยาออกจากร่างกายก่อน (ดูหัวข้อ คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้) อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเช่นกัน แม้จะเปลี่ยนยามาเป็นระยะเวลาแล้วก็ตาม



## ขนาดยาและวิธีใช้

ต้องมีการตรวจวัดค่า ALT (SGPT) และตรวจจำนวนเซลล์เม็ดเลือด (complete blood cell count) รวมทั้งตรวจแยกชนิดเซลล์เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดก่อนเริ่มให้ยาเลฟฟลูโนไมด์ และอย่างน้อยทุกเดือนในช่วง 6 เดือนแรกของการรักษา และทุก 6-8 สัปดาห์หลังจากนั้น (ดูหัวข้อ *ค่าเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้*)

การรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์สำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยปกติควรเริ่มให้ยาในขนาด 100 มก. วันละครั้งเป็นเวลา 3 วัน การยกเว้นขนาดยาเริ่มต้น (loading dose) อาจลดความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ลงได้สำหรับข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้ขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ให้ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*

- ขนาดยาที่ใช้รักษาต่อเนื่อง ที่แนะนำสำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ คือให้ยาเลฟฟลูโนไมด์ 10 ถึง 20 มก. วันละครั้ง ผู้ป่วยอาจเริ่มต้นด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์ขนาด 10 หรือ 20 มก. ขึ้นกับความรุนแรงของโรค การใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์สำหรับรักษาโรคข้ออักเสบซอโรเอติกให้เริ่มยาในขนาด 100 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน เช่นเดียวกัน
- ขนาดยาที่ใช้รักษาต่อเนื่อง ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบซอโรเอติก คือ 20 มก. วันละครั้ง (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*)

โดยปกติ ผลการรักษา มักปรากฏให้เห็นภายหลังจากใช้ยา 4 ถึง 6 สัปดาห์ และอาจดีขึ้นต่อไปอีก 4 ถึง 6 เดือน ยังไม่มีการแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องเพียงเล็กน้อย

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี

ไม่แนะนำให้ใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ในผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 18 เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอายุนี แพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคข้ออักเสบซอโรเอติกควรเป็นผู้เริ่มและควบคุมดูแลในการใช้ยานี้

## การใช้ยา

ควรรับประทานยาเม็ดอะรามาทั้งเม็ดพร้อมกับน้ำในปริมาณที่เพียงพอ การดูดซึมยาเลฟฟลูโนไมด์ไม่ถูกรบกวนเมื่อรับประทานพร้อมกับอาหาร

## ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยาอะรามาใน:

- ผู้ป่วยที่แพ้ยาเลฟฟลูโนไมด์ (โดยเฉพาะในผู้ที่เคยมีประวัติ Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme) เทอริฟลูโนไมด์ หรือส่วนประกอบอื่นในตำรับ

- ห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ หรือสตรีที่มีโอกาสตั้งครรภ์ที่ไม่ได้มีการคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพ ทั้งในระหว่างการรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์และภายหลังหยุดยา ตราบที่มีระดับของสารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ (A771726) ในพลาสมาสูงเกินกว่า 0.02 มก./ลิตร (ดูหัวข้อ สตรีมีครรภ์และสตรีในระยะให้นมบุตร) ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์ต้องแน่ใจว่าผู้ป่วยไม่ได้ตั้งครรภ์
- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง
- ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรง เช่น โรคเอดส์
- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไขกระดูกบกพร่องอย่างชัดเจน หรือมีภาวะโลหิตจาง, เม็ดเลือดขาวลดลง, เม็ดเลือดขาว neutrophil ลดลง หรือมีจำนวนเกล็ดเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์หรือข้ออักเสบซอโรเอติก
- ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้ออย่างรุนแรง (ดูหัวข้อ คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้)
- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง เนื่องจากประสบการณ์การใช้ยาทางคลินิกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีไม่เพียงพอ
- ผู้ป่วยที่มีภาวะโปรตีนในเลือดต่ำอย่างรุนแรง เช่น กลุ่มอาการของโรคไต (nephrotic syndrome)
- สตรีในระยะให้นมบุตร (ดูหัวข้อ สตรีมีครรภ์และสตรีในระยะให้นมบุตร)

### คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้

#### คำแนะนำทั่วไป

ผู้ป่วยที่ได้รับยาอะรามาควรรักษาภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิดเท่านั้น

ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยากลุ่ม DMARDs ที่เป็นพิษต่อตับหรือต่อเลือด (เช่น methotrexate)

เนื่องจากสารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ (A771726) มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนาน อาจพบอาการไม่พึงประสงค์ (เช่น ความเป็นพิษต่อตับ, ความเป็นพิษต่อเลือด หรือปฏิกิริยาการแพ้) แม้ว่าจะหยุดการรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์ไปแล้ว ดังนั้น เมื่อเกิดความเป็นพิษดังกล่าวเกิดขึ้นหรือเมื่อเปลี่ยนไปใช้ยากลุ่ม DMARD ตัวอื่น (เช่น methotrexate) ภายหลังการรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์ แนะนำให้ทำการขจัดยาออกจากร่างกายก่อน

หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงขึ้น หรือด้วยเหตุผลอื่นๆ ที่ต้องการกำจัด A771726 ออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว ควรเริ่มให้ cholestyramine หรือ activated charcoal ตามที่อธิบายไว้ในหัวข้อ การได้รับยาเกินขนาด และให้ยาต่อเนื่อง/ให้ยาซ้ำได้ตามความจำเป็นทางคลินิก หากสงสัยอาการทางระบบภูมิคุ้มกันหรือปฏิกิริยาการแพ้ที่รุนแรง อาจจำเป็นต้องให้ cholestyramine หรือ activated charcoal เป็นระยะเวลายาวนานขึ้น เพื่อให้สามารถกำจัดสารออกได้อย่างรวดเร็วและเพียงพอ (ดูหัวข้อ สตรีมีครรภ์และสตรีในระยะให้นมบุตร)

สำหรับวิธีการขจัดยาออกจากร่างกายและคำแนะนำอื่นๆ ในกรณีที่เกิดการตั้งครรภ์ทั้งที่ตั้งใจหรือไม่ตั้งใจ ดูหัวข้อ *สตรีมีครรภ์และสตรีในระยะให้นมบุตร*

ไม่แนะนำให้ใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ร่วมกับยาเทอริฟลูโนไมด์ เนื่องจากยาเลฟฟลูโนไมด์เป็นสารตั้งต้นของยาเทอริฟลูโนไมด์

### **ผลต่อตับ**

เนื่องจากสารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ของยาเลฟฟลูโนไมด์ (A771726) จับกับโปรตีนสูง ถูกขจัดโดยเกิดเมตาบอลิซึมที่ตับและขับออกทางน้ำดีและมีความเสี่ยงที่เป็นไปได้ต่อการเป็นพิษต่อตับ ควรใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ไม่แนะนำให้ใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องอย่างชัดเจน หรือผู้ที่เป็โรคตับอยู่ก่อนแล้ว

ต้องตรวจสอบค่า ALT (SGPT) ก่อนเริ่มการรักษา และอย่างน้อยทุกเดือน ระหว่าง 6 เดือนแรกของการรักษา และทุก 6-8 สัปดาห์หลังจากนั้น

แนะนำให้หลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์ระหว่างการรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์ เนื่องจากอาจเสริมฤทธิ์การเป็นพิษต่อตับ

ข้อแนะนำสำหรับการปรับขนาดยาหรือการหยุดยา โดยดูจากความรุนแรงและการคงอยู่ของค่า ALT ที่สูงขึ้น มีดังนี้:

หากยืนยันว่าค่า ALT สูงขึ้นอยู่ระหว่าง 2-3 เท่าของค่าสูงสุดของเกณฑ์ปกติ อาจสามารถใช้ยาต่อได้โดยลดขนาดยาจาก 20 มก. เป็น 10 มก.ต่อวัน และติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

หากค่า ALT (SGPT) สูงขึ้นเป็น 2-3 เท่าของค่าสูงสุดของเกณฑ์ปกติและคงระดับอยู่เช่นนั้นหรือตรวจพบค่า ALT สูงขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของเกณฑ์ปกติ ควรหยุดให้ยาเลฟฟลูโนไมด์ และควรเริ่มให้ cholestyramine หรือ activated charcoal เพื่อทำให้ระดับ A771726 ลดลงเร็วขึ้น

มีรายงานการเกิดพิษต่อตับอย่างรุนแรงและบางรายอาจถึงขั้นเสียชีวิตได้ในช่วงระหว่างการรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์ ซึ่งพบได้น้อย ส่วนใหญ่พบภายใน 6 เดือนแรกของการรักษา แม้ว่ายังไม่ทราบชัดว่ายาเลฟฟลูโนไมด์เป็นสาเหตุหรือไม่ รวมถึงมักมีปัจจัยกวนหลายอย่างในรายที่มีอาการ การติดตามอาการอย่างใกล้ชิดยังคงเป็นสิ่งที่มีความจำเป็น

### **ผลต่อเลือดและระบบภูมิคุ้มกัน**

ผู้ป่วยที่มีภาวะเหล่านี้มาก่อนแล้ว ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง (anemia), จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง (leucopenia), และ/หรือมีจำนวนเกล็ดเลือดลดลง (thrombocytopenia) เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไขกระดูกบกพร่อง หรือผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะไขกระดูกถูกกด จะมีความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติต่อระบบเลือดเพิ่มขึ้น หากพบผลดังกล่าวเกิดขึ้น ควรทำการขจัดยาเพื่อให้ระดับของ A771726 ในพลาสมาลดลง (ดูหัวข้อ *อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ*)

ต้องทำการตรวจนับเซลล์เม็ดเลือด รวมถึงนับแยกชนิดเซลล์เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด ก่อนเริ่มการรักษาด้วย ยาเลฟฟลูโนไมด์, และอย่างน้อยทุกเดือน ระหว่าง 6 เดือนแรกของการรักษา และทุก 6-8 สัปดาห์หลังจากนั้น ควรติดตามทางโลหิตวิทยา (ค่าการตรวจจำนวนเซลล์เม็ดเลือด, ค่าจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด) ใน:

- ผู้ป่วยที่เพิ่งผ่านการได้รับหรือกำลังได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือยาที่เป็นพิษต่อตับร่วมในการรักษา และเมื่อให้ยาดังกล่าวตามหลังการรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์ โดยไม่มีช่วงขจัดยาเลฟฟลูโนไมด์ ออกจากร่างกาย
- ผู้ป่วยที่มีประวัติของระบบเลือดผิดปกติ
- ผู้ป่วยที่มีระบบเลือดผิดปกติเมื่อเริ่มต้นการรักษา เนื่องจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรคข้ออักเสบ (arthritic disease) (ดูหัวข้อ *คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้/คำแนะนำทั่วไป*)

เนื่องจากมีโอกาสที่ยาเลฟฟลูโนไมด์อาจกดภูมิคุ้มกันได้ แม้จะยังไม่พบในทางคลินิก ก็ไม่แนะนำให้ใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อไปนี้:

- ภาวะขาดภูมิคุ้มกันอย่างรุนแรง (เช่น โรคเอดส์)
- ภาวะการทำหน้าที่ของไขกระดูกบกพร่องอย่างชัดเจน
- ภาวะติดเชื้ออย่างรุนแรง

ในกรณีที่เกิดผลรุนแรงต่อระบบเลือด รวมถึงจำนวนเซลล์เม็ดเลือดทุกชนิดลดลง (pancytopenia) ต้องหยุดยาระบาดและยาที่มีฤทธิ์กดไขกระดูกที่ได้รับอยู่ และให้เริ่มกระบวนการขจัดยาเลฟฟลูโนไมด์ออกจากร่างกาย

### **การใช้ร่วมกับการรักษาอื่น ๆ**

จนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ร่วมกับยาด้านมาลาเรียที่ใช้ในโรครูมาติก (เช่น chloroquine และ hydroxychloroquine), ทอง (gold) ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือชนิดรับประทาน, D-penicillamine, azathioprine และยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ (ยกเว้น methotrexate, ดูหัวข้อ *อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ*) ยังไม่ทราบความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาร่วมกัน โดยเฉพาะในการรักษาระยะยาว ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน DMARD ตัวอื่น (เช่น methotrexate) เนื่องจากอาจเพิ่มหรือเสริมให้เกิดความเป็นพิษมากขึ้น (เช่น พิษต่อตับ หรือพิษต่อเลือด)

ควรระวังเมื่อให้ยาเลฟฟลูโนไมด์ร่วมกับยาที่ถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP2C9 ที่นอกเหนือจากยากลุ่ม NSAIDs เช่น phenytoin, warfarin, phenprocoumon และ tolbutamide

### การเปลี่ยนเป็นการรักษาด้วยยาอื่น

ด้วยเหตุที่ยาเลฟฟลูโนไมด์คงอยู่ในร่างกายได้นาน การเปลี่ยนไปใช้ยากลุ่ม DMARD ตัวอื่น (เช่น methotrexate) โดยไม่ได้ผ่านกระบวนการขจัดยาออกจากร่างกายก่อน อาจมีความเป็นไปได้ที่ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นแม้ว่าจะเปลี่ยนยามาเป็นเวลานานแล้ว (เช่น ปฏิกริยาทางจลนศาสตร์, ความเป็นพิษต่ออวัยวะ)

ในการทำงานเดียวกัน ถ้าได้รับยาที่เป็นพิษต่อดับหรือต่อเลือด (เช่น methotrexate) มาก่อนในเวลาไม่นาน อาจส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงมากขึ้น ดังนั้น ควรพิจารณาเริ่มให้การรักษาดูแลด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์อย่างระมัดระวังโดยพิจารณาถึงประโยชน์/ความเสี่ยงดังกล่าว และแนะนำให้ทำการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิดในช่วงแรกหลังจากเปลี่ยนยา

### ผลต่อผิวหนัง

กรณีพบแผลที่เยื่อเมือกในช่องปากจากการอักเสบ (ulcerative stomatitis) ควรหยุดให้ยาเลฟฟลูโนไมด์ พบรายงานการเกิด Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis และกลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของกรรม Eosinophil มากผิดปกติร่วมกับอาการหลายระบบ (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์ (ดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์*) ทั้งนี้ที่พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง และ/หรือที่เยื่อเมือก ซึ่งสงสัยว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงข้างต้น ต้องหยุดยาเลฟฟลูโนไมด์และยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วมด้วย และต้องเริ่มกระบวนการขจัดยาออกจากร่างกายทันที (ดูหัวข้อ *การได้รับยาเกินขนาด*) โดยในกรณีนี้จำเป็นต้องขจัดยาออกจากร่างกายให้หมด และห้ามลองใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์อีกต่อไป (ดูหัวข้อ *ข้อห้ามใช้*)

แผลที่ผิวหนังสามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาดูแลด้วยเลฟฟลูโนไมด์ หากสงสัยแผลที่ผิวหนังที่น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับเลฟฟลูโนไมด์ หรือแผลที่ผิวหนังยังคงปรากฏแม้ได้รับการรักษาที่เหมาะสม ให้หยุดยาเลฟฟลูโนไมด์ และควรพิจารณากระบวนการหยุดยาจนกระทั่งล้างตัวยาออกหมด การตัดสินใจกลับมาใช้เลฟฟลูโนไมด์อีกครั้งหลังจากเกิดแผลที่ผิวหนังควรอยู่บนพื้นฐานการประเมินทางคลินิกเกี่ยวกับการรักษาแผลที่เหมาะสม การสมานแผลที่บ่งชี้หลังการผ่าตัดสามารถเกิดขึ้นได้ในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาดูแลด้วยเลฟฟลูโนไมด์ อาจพิจารณาหยุดการรักษาดูแลด้วยเลฟฟลูโนไมด์ชั่วคราวในช่วงทำการผ่าตัด โดยขึ้นกับการประเมินในแต่ละรายบุคคล และปฏิบัติตามขั้นตอนการขจัดยาออกจากร่างกายตามที่อธิบายไว้ด้านล่าง ในกรณีที่มีการหยุดยาชั่วคราว หากมีการตัดสินใจกลับมาใช้เลฟฟลูโนไมด์อีกครั้ง ควรอยู่บนพื้นฐานการประเมินทางคลินิกของการรักษาแผลที่เหมาะสม

### การติดเชื้อ

การใช้ยาที่มีคุณสมบัติกดภูมิคุ้มกันเช่นยาเลฟฟลูโนไมด์ อาจทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อได้ง่าย รวมทั้งการติดเชื้อฉวยโอกาส (ดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์*) การติดเชื้ออาจรุนแรงและจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยรวดเร็วและให้การ

รักษาที่แรง หากเกิดการติดเชื้อที่รุนแรง อาจจำเป็นต้องหยุดยาเลฟฟลูโนไมด์และเริ่มกระบวนการขจัดยาออกจาก ร่างกายในหัวข้อ การได้รับยาเกินขนาด

ก่อนเริ่มการรักษา ผู้ป่วยทั้งหมดควรได้รับการประเมินการติดเชื้อวัณโรคในระยะแสดงอาการและระยะสงบ (“ระยะแฝง”) ตามคำแนะนำในท้องถิ่น ควรเฝ้าติดตามผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นวัณโรคอย่างระมัดระวัง เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่การติดเชื้อจะกลับมากำเริบใหม่

### **ผลต่อระบบทางเดินหายใจ**

รายงานการเกิด Interstitial lung disease ระหว่างการรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์ พบได้น้อย (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์) ความเสี่ยงของการเกิดจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีประวัติของ interstitial lung disease Interstitial lung disease เป็นความผิดปกติที่อาจเป็นอันตรายทำให้เสียชีวิต และอาจเกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน ระหว่างการรักษา

อาการทางปอด เช่น ไอและหายใจลำบาก อาจเป็นสาเหตุให้ต้องหยุดการรักษาและให้ตรวจหาสาเหตุต่อไปตาม ความเหมาะสม

### **ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย**

มีรายงานการเกิดความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์ ผู้ป่วย ส่วนมากหายเป็นปกติภายหลังจากหยุดยาเลฟฟลูโนไมด์ แต่ผู้ป่วยบางรายยังมีอาการคงอยู่ ผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี, การได้รับยาซึ่งเป็นพิษต่อประสาทร่วมด้วย และโรคเบาหวานอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของ ระบบประสาทส่วนปลาย หากผู้ป่วยที่ได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์ เกิดความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย ให้ พิจารณาหยุดการรักษาและทำการกำจัดยาออกจากร่างกายตามที่แนะนำไว้ในหัวข้อ *สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่าง ให้นมบุตร*

### **ความบกพร่องของไต**

ข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องยังมีไม่เพียงพอที่จะระบุขนาดยาที่ใช้ ดังนั้นควรใช้ความระมัดระวังใน การใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พึงตระหนักว่าสารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ของยาเลฟฟลูโนไมด์ (A771726) มีความสามารถในการจับกับโปรตีนสูง

### **ความดันโลหิต**

ต้องมีการตรวจวัดความดันโลหิตก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์ และตรวจเป็นระยะหลังจากนั้น

### **การใช้ยาในผู้ชาย**

จากข้อมูลที่มีอยู่ไม่ได้ชี้ว่ายาเลฟฟลูโนไมด์อาจเกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษกับตัวอ่อนโดยผ่าน ทางบิดา (male-mediated fetal toxicity) อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาในสัตว์เพื่อประเมินความเสี่ยงนี้

โดยเฉพาะ เพื่อเป็นการลดความเสี่ยงใดๆ ที่อาจเกิดขึ้น ชายที่ปรารถนาที่จะมีลูกควรพิจารณาหยุดการใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ และทำการขจัดยาออกจากร่างกายตามที่แนะนำไว้ในหัวข้อ *สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร*

ให้วัดระดับความเข้มข้นของ A771726 ในพลาสมาในครั้งแรก หลังจากนั้น ให้ตรวจความเข้มข้นของ A771726 ในพลาสมาอีกครั้ง เมื่อเวลาผ่านไปอย่างน้อย 14 วัน ถ้าความเข้มข้นในพลาสมาทั้ง 2 ครั้งต่ำกว่า 0.02 มก./ลิตร และหลังจากผ่านช่วงเฝ้าระวังอย่างน้อย 3 เดือน ความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตัวอ่อนในครรภ์จะน้อยมาก

### วิธีการขจัดยาออกจากร่างกาย

ให้ cholestyramine 8 กรัม วันละ 3 ครั้ง หรือให้ผง activated charcoal 50 กรัม วันละ 4 ครั้ง ระยะเวลาในการขจัดยาอย่างสมบูรณ์มักอยู่ที่ 11 วัน และระยะเวลานี้อาจเปลี่ยนแปลงได้ขึ้นกับค่าทางคลินิกหรือผลทางห้องปฏิบัติการ

### แลคโตส

ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางกรรมพันธุ์เกี่ยวกับการไม่ทนต่อกาแลคโตส, ซาดเอนไซม์ Lapp lactase หรือการดูดซึมกลูโคส-กาแลคโตสบกพร่อง (ซึ่งพบได้ยาก) ไม่ควรใช้ยานี้

### อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

- อาการไม่พึงประสงค์อาจเกิดขึ้นได้ในกรณีที่ได้รับหรือกำลังได้รับยาที่มีพิษต่อดับหรือต่อเลือดร่วมกับ หรือเมื่อได้รับยาเหล่านี้ต่อการรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์โดยไม่ได้มีการขจัดยาเลฟฟลูโนไมด์ออกจากร่างกายก่อน ดังนั้น แนะนำให้มีการวัดระดับเอนไซม์ของตับและค่าต่างๆ ที่เกี่ยวกับเลือดอย่างใกล้ชิดในระยะแรกหลังจากเปลี่ยนยา

- Methotrexate: การศึกษาขนาดเล็ก (ผู้ป่วยจำนวน 30 ราย) ในการใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ (10 ถึง 20 มก.ต่อวัน) ร่วมกับยา methotrexate (10 ถึง 25 มก.ต่อสัปดาห์) พบว่าผู้ป่วย 5 คนใน 30 คน มีระดับเอนไซม์ของตับเพิ่มขึ้น 2-3 เท่า ทั้งหมดกลับสู่ระดับปกติ โดยผู้ป่วย 2 รายยังคงได้ยาทั้ง 2 ชนิดต่อเนื่อง ผู้ป่วยอีก 3 รายหยุดยาเลฟฟลูโนไมด์ นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับที่มากกว่า 3 เท่าในผู้ป่วยอีก 5 ราย ทั้งหมดกลับสู่ภาวะปกติโดยผู้ป่วย 2 ราย ยังคงได้รับยาอย่างต่อเนื่อง และผู้ป่วยอีก 3 ราย หยุดยาเลฟฟลูโนไมด์ ดังนั้น แม้โดยทั่วไปไม่ต้องเว้นช่วงการให้ยาเพื่อขจัดยาก่อนเปลี่ยนจากยาเลฟฟลูโนไมด์เป็น methotrexate ยังแนะนำให้มีการติดตามระดับเอนไซม์ตับอย่างใกล้ชิดในช่วงแรกของการเปลี่ยนยา

- การให้วัคซีน: ไม่มีข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้วัคซีนในช่วงที่รักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์ อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้รับวัคซีนเชื้อเป็น ควรคำนึงถึงค่าครึ่งชีวิตที่ยาวของยาเลฟฟลูโนไมด์ เมื่อจะให้วัคซีนเชื้อเป็นภายหลังจากการหยุดยาเลฟฟลูโนไมด์

- Warfarin: เคยมีรายงานการเพิ่มขึ้นของ prothrombin time เมื่อให้ยาเลฟฟลูโนไมด์ร่วมกับยา warfarin ในการศึกษาทางเภสัชวิทยาทางคลินิกพบอันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์ของยา warfarin กับสาร A771726 ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจวัดค่า INR และติดตามผลอย่างใกล้ชิด เมื่อมีการใช้ยา warfarin ร่วมด้วย

- อาหาร: การรับประทานยาเลฟฟลูโนไมด์พร้อมอาหารไม่มีผลกระทบต่อปริมาณการดูดซึมยา

#### ผลของยาอื่นๆ ต่อยาเลฟฟลูโนไมด์:

- การศึกษาแบบยับยั้งในไมโครโซมของเซลล์ตับมนุษย์ในหลอดทดลอง (*in vitro*) แสดงให้เห็นว่า เอนไซม์ cytochrome P450 (CYP)1A2, 2C19 และ 3A4 เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมตาบอลิซึมของยาเลฟฟลูโนไมด์ การศึกษาในสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) เรื่องอันตรกิริยากับยา เลฟฟลูโนไมด์ และไซเมทิดีน (ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) อย่างไม่เจาะจง) ไม่พบการเกิดผลกระทบที่มีนัยสำคัญเมื่อได้รับสาร A771726

- ภายหลังจากให้ยาเลฟฟลูโนไมด์ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยา rifampicin (ตัวเหนี่ยวนำเอนไซม์ cytochrome P450 แบบไม่เจาะจง) ต่อเนื่องหลายครั้ง ระดับสูงสุดของ A771726 เพิ่มขึ้นประมาณ 40% ในขณะที่ค่า AUC ไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลไกการเกิดไม่ทราบแน่ชัด ควรระวังระดับของยาเลฟฟลูโนไมด์ที่อาจเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องเมื่อได้รับยาแบบหลายครั้ง หากผู้ป่วยจะได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์และยา rifampicin พร้อมๆ กัน

- การได้รับ cholestyramine หรือผง activated charcoal ทำให้ความเข้มข้นของ A771726 ในพลาสมาลดลงอย่างรวดเร็วและมีนัยสำคัญ คาดว่ากลไกนี้เกิดขึ้นจากการขัดขวาง enterohepatic recycling และ/หรือ gastrointestinal dialysis ของ A771726 (ดูหัวข้อ การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร และ การได้รับยาเกินขนาด)

กรณีผู้ป่วยกำลังได้รับยาแก้อักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และ/หรือยากลุ่ม corticosteroids อยู่ อาจใช้ยาเหล่านี้ต่อได้หลังจากเริ่มให้ยาเลฟฟลูโนไมด์

#### ผลของยาเลฟฟลูโนไมด์ ต่อยาอื่นๆ:

- BCRP substrates: ถึงแม้ว่าในการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์จะพบอันตรกิริยาระหว่าง BCRP substrates (rosuvastatin) กับ สาร A771726 แต่ในผู้ป่วย 12 ราย ไม่พบอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาเลฟฟลูโนไมด์ (10 ถึง 20 มก.ต่อวัน) กับยา methotrexate (BCRP substrates; 10 ถึง 25 มก.ต่อสัปดาห์)



การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาภายในร่างกายไม่พบอันตรกิริยาต่อกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างยาเลฟฟลูโนไมด์ กับยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานแบบ triphasic ซึ่งมี ethinylloestradiol 30 µg ในอาสาสมัครเพศหญิงที่มีสุขภาพดี ไม่พบว่าการออกฤทธิ์ของยาเม็ดคุมกำเนิดลดลง และเภสัชจลนศาสตร์ของ A771726 ยังอยู่ภายในช่วงที่ คาดการณ์ไว้ การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบอันตรกิริยาระหว่างยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานกับสาร A771726

การศึกษาต่อไปนี้เป็นการศึกษาถึงอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ด้วยสาร A771726 (สาร เมตาบอไลต์หลักที่ออกฤทธิ์ของยาเลฟฟลูโนไมด์) เนื่องจากไม่สามารถแยกอันตรกิริยาระหว่างยาที่คล้ายกัน สำหรับยาเลฟฟลูโนไมด์ในขนาดยาที่แนะนำได้ ดังนั้นควรพิจารณาผลของการศึกษาดังต่อไปนี้รวมถึงคำแนะนำ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์:

*ผลต่อยา repaglinide (CYP2C8 substrate):* มีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ย  $C_{max}$  และ AUC ของยา repaglinide (1.7 และ 2.4 เท่า ตามลำดับ) หลังจากให้ A771726 ในขนาดซ้ำๆ แสดงว่า A771726 เป็นตัวยับยั้ง CYP2C8 เมื่อ ทำการทดสอบภายในร่างกาย ดังนั้นแนะนำให้ติดตามผู้ป่วยที่มีการใช้ยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP2C8 ร่วมกัน เช่น repaglinide, paclitaxel, pioglitazone หรือ rosiglitazone เนื่องจากยาเหล่านี้อาจมีปริมาณที่สูงขึ้น

*ผลต่อคาเฟอีน (CYP1A2 substrate):* การให้ A771726 ในขนาดซ้ำๆ จะลดค่าเฉลี่ย  $C_{max}$  และ AUC ของ คาเฟอีน (CYP1A2 substrate) 18% และ 55% ตามลำดับ แสดงว่า A771726 เป็นตัวเหนี่ยวนำ CYP1A2 ที่มี ฤทธิ์อ่อนเมื่อทดสอบภายในร่างกาย ดังนั้นควรใช้ยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP1A2 (เช่น duloxetine, alosetron, theophylline และ tizanidine) ด้วยความระมัดระวังในระหว่างการรักษาที่มีการให้ยาร่วมกัน เนื่องจาก A771726 อาจทำให้ประสิทธิภาพของยาเหล่านี้ลดลง

*ผลต่อ organic anion transporter 3 (OAT3) substrates:* มีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ย  $C_{max}$  และ AUC ของยา cefaclor (1.43 และ 1.54 เท่า ตามลำดับ) หลังจากให้ A771726 ในขนาดซ้ำๆ แสดงว่า A771726 เป็นตัวยับยั้ง OAT3 เมื่อทดสอบภายในร่างกาย ดังนั้นควรระมัดระวังเมื่อให้ยาร่วมกับ substrates ของ OAT3 เช่น cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indomethacin, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexate, zidovudine

*ผลต่อ BCRP และ/หรือ organic anion transporting polypeptide B1 และ B3 (OATP1B1/B3) substrates:* มีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ย  $C_{max}$  และ AUC ของยา rosuvastatin (2.65 และ 2.51 เท่า ตามลำดับ) หลังจากให้ A771726 ในขนาดซ้ำๆ อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของปริมาณยา rosuvastatin ในพลาสมาไม่ส่งผลอย่างชัดเจน ต่อการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase หากใช้ร่วมกัน ขนาดยา rosuvastatin ไม่ควรเกิน 10 มก. วัน

ละครั้ง สำหรับ substrates อื่นๆ ของ BCRP (เช่น methotrexate, topotecan, sulfasalazine, daunorubicin, doxorubicin) และกลุ่มของ OATP โดยเฉพาะอย่างยิ่ง HMG-CoA reductase inhibitors (เช่น simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexate, nateglinide, repaglinide, rifampicin) การให้ยาร่วมกัน ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเพื่อดูอาการและอาการแสดงที่บ่งบอกว่ามีปริมาณของยาในร่างกายมากเกินไป และควรพิจารณาลดขนาดยาเหล่านี้

*ผลต่อยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (0.03 มก. ethinylestradiol และ 0.15 มก. Levonorgestrel):* มีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ย  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-24}$  ของยา ethinylestradiol (1.58 และ 1.54 เท่า ตามลำดับ) และยา levonorgestrel (1.33 และ 1.41 เท่า ตามลำดับ) หลังจากให้ A771726 ในขนาดซ้ำๆ ถึงแม้ว่าจะไม่คาดว่าอันตรกิริยานี้จะส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน ก็ควรพิจารณาถึงชนิดของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานที่ใช้รักษาร่วมกัน

*ผลต่อยา warfarin:* การให้ A771726 ในขนาดซ้ำๆ ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ S-warfarin แสดงว่า A771726 ไม่เป็นตัวยับยั้งหรือเหนี่ยวนำ CYP2C9 ใดๆก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาร่วมกับยา warfarin กับการให้ยา warfarin เพียงอย่างเดียวพบว่า ค่าสูงสุดของ INR ลดลง 25% ดังนั้นแนะนำให้ตรวจวัดค่า INR และติดตามอย่างใกล้ชิด เมื่อให้ยา warfarin ร่วมกับการรักษา

## **สตรีมีครรภ์และสตรีในระยะให้นมบุตร**

### **สตรีมีครรภ์**

ไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่ประเมินการใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ในสตรีมีครรภ์ ใดๆก็ตาม A771726 ทำให้เกิดความผิดปกติของตัวอ่อนในหนูและกระต่าย และอาจเป็นสาเหตุให้เกิดอันตรายต่อตัวอ่อนในมนุษย์

ห้ามใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ในสตรีมีครรภ์หรือสตรีที่มีแนวโน้มว่าจะตั้งครรภ์ซึ่งไม่ได้ใช้การคุมกำเนิดที่น่าเชื่อถือระหว่างรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์ และภายหลังการใช้ยาที่ระดับของสารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ (A771726) ยังมากกว่า 0.02 มิลลิกรัม/ลิตร ควรมั่นใจว่าไม่มีการตั้งครรภ์ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์

ผู้ป่วยต้องได้รับคำชี้แจงว่า ต้องแจ้งให้แพทย์ทราบทันทีหากพบว่าประจำเดือนมาล่าช้า หรือมีเหตุผลอื่นใดที่สงสัยว่าอาจตั้งครรภ์ได้ เพื่อทำการทดสอบการตั้งครรภ์ และหากผลการทดสอบเป็นบวก แพทย์และผู้ป่วยต้องร่วมกันพิจารณาถึงความเสี่ยงของการตั้งครรภ์ มีความเป็นไปได้ว่าหากลดระดับของสารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็วในวันแรกที่ทราบว่าประจำเดือนมาล่าช้า โดยใช้วิธีการขจัดยาออกจากร่างกายตามวิธีข้างล่าง อาจช่วยลดความเสี่ยงจากยาเลฟฟลูโนไมด์ต่อตัวอ่อนได้

สำหรับสตรีที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาเลฟลูโนไมด์และปรารณาที่จะมีบุตร แนะนำให้ปฏิบัติตามวิธีการใดวิธีการหนึ่งต่อไปนี้

- หลังจากหยุดการรักษาด้วยยาเลฟลูโนไมด์ ให้ cholestyramine 8 กรัม 3 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 11 วัน
- หลังจากหยุดการรักษาด้วยยาเลฟลูโนไมด์ ให้ activated charcoal 50 กรัม วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 11 วัน

โดยที่ระยะเวลา 11 วัน ไม่จำเป็นต้องต่อเนื่องกัน เว้นแต่ถ้าต้องการให้ระดับ A771726 ในพลาสมาลดลงอย่างรวดเร็วเท่านั้น

ไม่ว่าจะใช้วิธีใด ต้องทำการตรวจความเข้มข้นของ A771726 ว่าน้อยกว่า 0.02 มิลลิกรัม/ลิตร ให้ครบ 2 ครั้ง ที่ระยะเวลาห่างกันอย่างน้อย 14 วัน จากข้อมูลพบว่า ถ้าระดับสารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ในพลาสมา มีค่าน้อยกว่า 0.02 มิลลิกรัม/ลิตร คาดว่าน่าจะไม่มีความเสี่ยงต่ำสุด

ถ้าไม่ใช้วิธีการขจัดยาออกจากร่างกาย อาจใช้เวลาถึง 2 ปี ระดับ A771726 จึงจะต่ำกว่า 0.02 มิลลิกรัม/ลิตร เนื่องจากความแตกต่างในการกำจัดยาในผู้ป่วยแต่ละคน อย่างไรก็ตามหลังจากผ่านระยะเฝ้ารอดังกล่าว ยังจำเป็นต้องตรวจหาความเข้มข้นของ A771726 ว่าน้อยกว่า 0.02 มิลลิกรัม/ลิตร 2 ครั้ง ที่ระยะเวลาห่างกันอย่างน้อย 14 วัน ด้วยเช่นกัน

ถ้าคิดว่าไม่สามารถใช้ยาคุมกำเนิดที่เหมาะสมได้ในช่วงที่รอให้ร่างกายขจัดยาเองใน 2 ปี อาจแนะนำให้ใช้วิธีการขจัดยาออกจากร่างกาย

ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานอาจไม่ได้รับประกันการคุมกำเนิดได้แน่นอน ในระหว่างการขจัดยาออกจากร่างกายด้วย cholestyramine หรือ activated charcoal แนะนำให้ใช้การคุมกำเนิดวิธีอื่นๆ

ความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติตั้งแต่เกิดและผลข้างเคียงอื่นๆ ต่อการตั้งครรภ์ พบได้ในสตรีที่ตั้งครรภ์ขณะรับประทานยาเลฟลูโนไมด์ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ (1<sup>st</sup> trimester) ไม่ว่าจะรับประทานมานานเท่าไรก็ตาม ซึ่งอธิบายไว้ในหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*

### สตรีในระยะให้นมบุตร

การศึกษาในสัตว์แสดงให้เห็นว่ายาเลฟลูโนไมด์และสารเมตาบอไลต์ของมันผ่านออกสู่น้ำนมได้ อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบแน่ชัดว่ายาเลฟลูโนไมด์และเมตาบอไลต์ของมันสามารถขับออกทางน้ำนมของมนุษย์หรือไม่ ดังนั้นมารดาไม่ควรให้นมบุตรขณะรับประทานยาเลฟลูโนไมด์ ต้องตัดสินใจว่าจะเลือกให้นมบุตรต่อหรือเลือกเริ่มการรักษาด้วยยาเลฟลูโนไมด์ โดยพิจารณาความสำคัญของยาที่มีต่อมารดา

### **ผลต่อการขับซียานพาหนะและการใช้เครื่องจักร**

ในกรณีที่เกิดผลข้างเคียง เช่น มีนงง ความสามารถของผู้ป่วยในการมีสมาธิและการตอบสนองอาจบกพร่องไป ในกรณีดังกล่าวผู้ป่วยควรงดการขับชี่ยานพาหนะและการใช้เครื่องจักรกล

### **อาการไม่พึงประสงค์**

การแบ่งประเภทของความเสี่ยงที่คาดว่าจะพบ

พบบ่อย = 1-10% ของผู้ป่วย; พบไม่บ่อย = 0.1-1% ของผู้ป่วย; พบน้อย = 0.01-0.1% ของผู้ป่วย; พบน้อยมาก = 0.01% ของผู้ป่วย หรือไม่ทราบความเสี่ยง (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่)

#### ระบบทางเดินอาหารและตับ

พบบ่อย : ท้องเสีย, คลื่นไส้, อาเจียน, เบื่ออาหาร, มีความผิดปกติของเยื่อในช่องปาก (เช่น aphthous stomatitis, แผลในปาก), ปวดท้อง, ตัวชี้วัดการทำงานของตับสูงขึ้น (เช่น เอนไซม์ transaminase, gamma-GT (พบไม่บ่อย), alkaline phosphatase, bilirubin), ถ้าได้ใหญ่อักเสบ รวมไปถึงถ้าได้ใหญ่อักเสบที่ตรวจพบบนกล้องจุลทรรศน์

พบไม่บ่อย : การรับรู้รสผิดปกติ

พบน้อย : ตับอักเสบ, ดีซ่านจากการคั่งของน้ำดี

พบน้อยมาก : อันตรายเป็นตับอย่างรุนแรง เช่น ตับวาย และเนื้อเยื่อตับตายอย่างเฉียบพลัน (acute hepatic necrosis) ซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้, ตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis)

#### ระบบหัวใจและหลอดเลือด

พบบ่อย : ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น

ไม่ทราบความเสี่ยง: ความดันหลอดเลือดในปอดสูง (Pulmonary hypertension)

#### ระบบเลือดและน้ำเหลือง

พบบ่อย : ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำลงจากปกติ โดยมีจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวมากกว่า  $2 \times 10^9$  ต่อลิตร (มากกว่า 2 กรัม/ลิตร)

พบไม่บ่อย : โลหิตจาง, ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ โดยมีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า  $100 \times 10^9$  ต่อลิตร (น้อยกว่า 100 กรัม/ลิตร)

พบน้อย : ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำลง โดยมีจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวน้อยกว่า  $2 \times 10^9$  ต่อลิตร (น้อยกว่า 2 กรัม/ลิตร) จำนวน eosinophils มากผิดปกติ, จำนวนเซลล์เม็ดเลือดทุกชนิดลดลง

พบน้อยมาก : จำนวน granulocytes ลดลง (agranulocytosis)

ยาที่อาจเป็นพิษต่อไขกระดูก ไม่ว่าจะเคยใช้, ใช้ร่วมกันหรือใช้ต่อกันจากยาเลฟลูโนไมด์ อาจเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อระบบเลือดที่มากขึ้น

#### ระบบประสาท

พบบ่อย : ปวดหัว, มึนงง, ความรู้สึกสัมผัสผิดปกติ (paraesthesia)

พบไม่บ่อย: การรับรสผิดปกติ, วิตกกังวล (anxiety)

พบน้อยมาก : โรคระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathy)

#### ปฏิกิริยาการแพ้ต่อผิวหนังและอวัยวะที่อยู่ในผิวหนัง

พบบ่อย : มีปฏิกิริยาการแพ้ที่อาการไม่รุนแรง (ทั้งผื่นชนิด maculopapular และผื่นชนิดอื่นๆ), คัน, ผิวหนังอักเสบแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง (eczema), ผิวแห้ง, ผมหงอกมากขึ้น

พบไม่บ่อย : ลมพิษ

พบน้อยมาก : การแพ้อย่างรุนแรงแบบ anaphylactic/toid reactions, Stevens-Johnson syndrome (erythema multiforme ซึ่งเป็น major type), toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme ในรายงานที่ได้รับแม้ไม่สามารถยืนยันว่ายาลูเลฟลูโนไมด์เป็นสาเหตุ แต่ก็ไม่สามารถปฏิเสธได้

พบน้อยมาก : เส้นเลือดอักเสบ (vasculitis), รวมถึง cutaneous necrotizing vasculitis เนื่องจากโรคเดิมที่ผู้ป่วยมีอยู่ จึงไม่สามารถบอกได้ว่ายาเลฟลูโนไมด์เป็นสาเหตุ

#### การติดเชื้อ

พบน้อย : การติดเชื้ออย่างรุนแรง และการติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ซึ่งอาจถึงขั้นเสียชีวิต

ส่วนใหญ่ของการรายงาน พบมีการให้การรักษาแบบกดภูมิคุ้มกันร่วมด้วยหรือมีโรคร่วมอื่นๆ นอกเหนือจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ซึ่งอาจเป็นตัวส่งเสริมให้ผู้ป่วยติดเชื้อง่ายขึ้นอยู่แล้ว

ยาอื่นๆ ที่มีคุณสมบัติคล้ายยาเลฟลูโนไมด์ในแง่การกดภูมิคุ้มกัน อาจทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อง่ายขึ้น ซึ่งรวมถึงการติดเชื้อฉวยโอกาสด้วย (ดูหัวข้อ คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้)

ในการศึกษาทางคลินิกที่เทียบการรักษาด้วยยาเลฟลูโนไมด์กับยาหลอก พบอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อยของเยื่อจมูกอักเสบ (rhinitis) และหลอดลมอักเสบ (bronchitis) (5% เทียบกับ 2%) และปอดอักเสบ (pneumonia) (3% เทียบกับ 0%) ขณะที่อุบัติการณ์โดยรวมทั้งหมดของการติดเชื้อใกล้เคียงกัน

#### ความผิดปกติของทางเดินหายใจ, ทรวงอก และผนังคั่นปอด

พบน้อย : interstitial lung disease (รวมถึง interstitial pneumonitis) ที่อาจทำให้เสียชีวิตได้

#### ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

ไม่ทราบความถี่: cutaneous lupus erythematosus, โรคสะเก็ดเงินชนิดตุ่มหนอง (pustular psoriasis) หรือ โรคสะเก็ดเงินที่มีอาการแย่ลง (worsening psoriasis), กลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ของการมี Eosinophil มากผิดปกติร่วมกับอาการหลายระบบ (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), แผลที่ผิวหนัง (ดูหัวข้อ คำเตือนพิเศษและ ข้อควรระวังพิเศษในการใช้)

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ, กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

พบบ่อย : เอ็นและปลอกเอ็นอักเสบ (tenosynovitis)

พบไม่บ่อย : เอ็นฉีกขาด

ความผิดปกติของไตและระบบปัสสาวะ

ไม่ทราบความถี่ : ไตวาย

อื่นๆ

พบบ่อย : น้ำหนักลด, อ่อนเพลีย (asthenia)

พบไม่บ่อย : ไปแต่สเทียมในเลือดต่ำ

อาจพบไขมันในเลือดสูงขึ้นเล็กน้อย ระดับกรดยูริกมักจะลดลง อันเนื่องมาจาก uricosuric effect อาจพบการเปลี่ยนแปลงค่าทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ที่สามารถบอกได้ด้วยอาการทางคลินิก เช่น LDH, CK เพิ่มขึ้นเล็กน้อย, ฟอสเฟตลดลงเล็กน้อย

มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับภาวะเอ็นและปลอกเอ็นอักเสบ (tenosynovitis) และเอ็นฉีกขาดจากยาเลฟ ฟลูโนไมด์ อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์เกี่ยวกับเหตุผลไม่สามารถบอกได้ว่ามีสาเหตุจากยาเลฟฟลูโนไมด์

การลดลงจนถึงเส้นแบ่งของความผิดปกติชนิดที่กลับคืนเป็นปกติได้ของความเข้มข้นของเชื้ออสุจิ จำนวนอสุจิ ทั้งหมดและการเคลื่อนไหวอย่างรวดเร็ว

อาจพบความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดมะเร็ง โดยเฉพาะเนื้อเยื่อน้ำเหลืองเพิ่มจำนวน (lymphoproliferative) เมื่อ ใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันบางชนิด

## การได้รับยาเกินขนาด

อาการแสดง

พบรายงานการได้รับยาเกินขนาดแบบเรื้อรังในผู้ป่วยที่ได้รับยาอะระราวาทุกวัน โดยขนาดยาสูงถึง 5 เท่าของขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ต่อวัน และพบรายงานการได้รับยาเกินขนาดอย่างเฉียบพลันทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก แต่ไม่มีการรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากการได้รับยาเกินขนาด เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบจะคล้ายกับข้อมูลความปลอดภัยของยาอะระราวา (ดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์*) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ท้องเสีย, ปวดท้อง, เม็ดเลือดขาวลดลง, โลหิตจาง, เอนไซม์ของตับสูงขึ้น

#### การจัดการ

ถ้าเกิดอาการจากการได้รับยาเกินขนาดหรือเกิดพิษจากยา แนะนำให้ใช้ cholestyramine หรือ activated charcoal เพื่อช่วยเร่งการขจัดยาออกจากร่างกาย จากการให้อาสาสมัครสุขภาพดี 3 คนรับประทาน cholestyramine 8 กรัม วันละ 3 ครั้งเป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าระดับของ A771726 ในพลาสมาลดลงประมาณ 40% ใน 24 ชม. และลดลง 49-65% ใน 48 ชม.

การให้รับประทาน activated charcoal (ในรูปผงที่จะทำเป็นสารแขวนตะกอน) หรือให้ทางสายผ่านจมูกเข้าสู่หลอดอาหาร (nasogastric tube) (50 กรัม ทุก 6 ชม. เป็นเวลา 24 ชม.) พบว่าระดับของสารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ (A771726) ลดลง 37% ใน 24 ชม. และ 48% ใน 48 ชม.

อาจใช้วิธีการขจัดยาข้างต้นซ้ำอีกหากมีความจำเป็นทางคลินิก

การศึกษาใน hemodialysis และ CAPD (chronic ambulatory peritoneal dialysis) พบว่า ไม่สามารถขจัดสาร A771726 ซึ่งเป็นสารเมตาบอไลต์หลักของยาเลฟฟลูโนไมด์โดยวิธี dialysis ได้

### คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

#### คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา: selective immunosuppressive agents, ATC code L04AA13

#### เภสัชวิทยาในมนุษย์

ยาเลฟฟลูโนไมด์จัดเป็นยากลุ่ม disease-modifying anti-rheumatic agent ที่มีคุณสมบัติต้านการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (antiproliferative properties)

ยาเลฟฟลูโนไมด์ช่วยทำให้อาการและอาการแสดงของโรคดีขึ้นและชะลอการทำลายข้อในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่กำลังดำเนินอยู่ จากการศึกษาผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยาร่วมกับยากลุ่ม NSAIDs หรือยากลุ่ม corticosteroids ในขนาดต่ำ

#### เภสัชวิทยาในสัตว์

ยาเลฟฟลูโนไมด์มีประสิทธิภาพในสัตว์ทดลองที่เป็นโรคข้ออักเสบและโรคอื่นๆ ที่เกิดจากภูมิคุ้มกันของตัวเอง (autoimmune diseases) และการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ ยาเลฟฟลูโนไมด์มีคุณสมบัติปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulating) / กดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive) ออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ และมีคุณสมบัติในการต้านการอักเสบ การทดลองสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) พบว่า มันถูกเปลี่ยนเป็นสารเมตาบอไลต์

A771726 ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ในหลอดทดลองได้อย่างรวดเร็วและค่อนข้างสมบูรณ์ และคาดว่าจะป็นสารที่มีส่วนสำคัญต่อผลการรักษา

ยาเลฟฟลูโนไมด์มีประสิทธิภาพในการป้องกันที่ดีที่สุด ในสัตว์ทดลองที่เป็นโรคแพ้ภูมิตัวเองเมื่อให้ยาในระยะเริ่มแรกของการดำเนินโรค ในสัตว์ทดลองที่มีภาวะต่อต้านอวัยวะที่ถูกถ่ายแบบเรื้อรังหรือการปฏิเสธอวัยวะชนิดที่เป็น solid organ, ยาเลฟฟลูโนไมด์จะช่วยยืดระยะเวลาการต่อต้านออกไป หรือทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะปลูกถ่ายที่กำลังดำเนินอยู่กลับเป็นปกติ นอกจากนี้ยาเลฟฟลูโนไมด์ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการต้านการอักเสบ แต่มีฤทธิ์แก้ปวดหรือลดไข้เพียงเล็กน้อยหรือไม่มีเลย ในสัตว์ทดลองที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด ยาเลฟฟลูโนไมด์ไม่ทำให้การต่อต้านแบคทีเรียในหนู mice เปลี่ยนแปลงไป

### การออกฤทธิ์

A771726 ซึ่งเป็นสารเมตาบอลไลท์ของยาเลฟฟลูโนไมด์ จะลดการเจริญเติบโตของเซลล์เป้าหมายผ่านระยะต่างๆ ของวงจรชีวิตของเซลล์

การศึกษาภายนอกร่างกาย หลังจากที่มีการกระตุ้นให้เซลล์แบ่งตัว สารเมตาบอลไลท์ A771726 ยับยั้งการแบ่งตัวของ T-cell และการสังเคราะห์ DNA โดยยับยั้งกระบวนการแบ่งตัวที่ถูกกระตุ้นด้วย mitogen ของ peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) ที่ได้จากคน และ cell lines ที่มีการแบ่งตัวที่ได้จากหนูถีบจักรและมนุษย์ แบบที่ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ให้ ฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวนี้หายไปได้ด้วยการเติม uridine เข้าไปในช่องเพาะเชื้อของเซลล์ เป็นการบ่งชี้ว่าสาร A771726 ออกฤทธิ์ที่ระดับกระบวนการสังเคราะห์ pyrimidine การศึกษาโดยใช้วิธีการติดแถบกัมมันตรังสี (radiolabelled ligand) พบว่าสารเมตาบอลไลท์ออกฤทธิ์โดยจับและยับยั้ง

เอนไซม์ dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการศึกษาในร่างกาย (*in vivo*) ในความเข้มข้นของยาเลฟฟลูโนไมด์ที่ให้ในผู้ป่วย อาจมีการยับยั้งการสังเคราะห์ pyrimidine ในเซลล์เม็ดเลือดขาว (lymphocytes) และเซลล์ที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว และจากการศึกษาทั้งภายนอกร่างกายและภายในร่างกายยังพบว่าสามารถยับยั้งการทำงานของ tyrosine kinase ได้อีกด้วย โดยการออกฤทธิ์ภายนอกร่างกายดูเหมือนว่าไม่ได้เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์โดยตรง และเกิดขึ้นเฉพาะที่ A771726 ขนาดความเข้มข้นสูงกว่าความเข้มข้นที่จำเป็นในการยับยั้ง DHODH

### ประสิทธิภาพทางคลินิก

#### 1. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

จากการศึกษาแบบควบคุม 3 การศึกษาเพื่อดูประสิทธิภาพของยาอะราวาในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบว่าสามารถลดอาการและอาการแสดงและยับยั้งการทำลายของโครงสร้าง จากสองในสามการศึกษาแสดงให้เห็นประสิทธิภาพของยาอะราวาที่ทำให้หน้าที่ทางกายภาพดีขึ้น จากการศึกษทั้งหมดที่ใช้ยาอะราวาอย่างเดียว



พบว่าผู้ป่วยได้รับยาเลฟลูโนไมด์ที่ขนาดยาเริ่มต้น 100 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน หลังจากนั้นตามด้วยขนาดยา 20 มิลลิกรัมต่อวัน

#### US301

การศึกษา US301 เป็นการศึกษาแบบควบคุมโดยเปรียบเทียบกับยาหลอก เป็นระยะเวลา 2 ปี โดยสุ่มตัวอย่างผู้ป่วย 482 คนที่กำลังมีอาการของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มาอย่างน้อย 6 เดือน ให้ยาเลฟลูโนไมด์ 20 มก./วัน (n=182), methotrexate 7.5 มก./สัปดาห์ และเพิ่มขึ้นเป็น 15 มก./สัปดาห์ (n=182) หรือยาหลอก (n=118) โดยผู้ป่วยทั้งหมดได้รับโฟเลทเสริม 1 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยมีการวิเคราะห์ขั้นต้นที่ 52 สัปดาห์แต่ยังคงปิดชนิดการรักษาจนถึง 104 สัปดาห์ โดยรวมมีผู้ป่วย 235 คน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบสุ่ม 508 คน (482 คนจากข้อมูลการวิเคราะห์ขั้นต้นและมีผู้ป่วยเพิ่มเข้ามาอีก 26 คน) ที่สามารถคงอยู่ในการศึกษาแบบปกปิดชนิดการรักษา (double-blind) ต่อเนื่องจนถึง 12 เดือนที่สอง (98 คนได้รับยาเลฟลูโนไมด์, 101 คนได้รับยา methotrexate และ 36 คนได้รับยาหลอก) โดยให้ยาเลฟลูโนไมด์ต่อที่ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันและขนาดยา methotrexate สามารถเพิ่มได้จนถึงขนาดยาสูงสุด 20 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ มีผู้ป่วยทั้งหมด 190 คน (83 คนได้รับยาเลฟลูโนไมด์, 80 คนได้รับยา methotrexate และ 27 คนได้รับยาหลอก) ได้รับการรักษาแบบ double-blind จบครบ 2 ปี

#### MN301/303/305

การศึกษา MN301 เป็นการศึกษาที่มียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม สุ่มตัวอย่างผู้ป่วย 358 คนที่กำลังมีอาการของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยให้ยาเลฟลูโนไมด์ 20 มก./วัน (n=133), ซัลฟาซาลาซีน 2 กรัม/วัน (n=133) หรือยาหลอก (n=92) มีระยะเวลาในการรักษา 24 สัปดาห์ การศึกษา MN303 ศึกษาต่อจากการศึกษา MN301 6 เดือน โดยตัดยาหลอกออกไป ผลที่ได้เป็นการเปรียบเทียบระหว่างยาเลฟลูโนไมด์และยาซัลฟาซาลาซีนที่เวลา 12 เดือน ในการศึกษา MN301 และ MN303 มีผู้ป่วย 168 คนที่ได้รับการรักษาครบ 12 เดือน การศึกษา MN305 ทำในผู้ป่วย 146 คน (87%) โดยศึกษาต่ออีก 1 ปี โดยเป็นการศึกษาแบบตัดยาหลอกออกไปและเป็นแบบ double-blind (60 คนได้รับยาเลฟลูโนไมด์, 60 คนได้รับยาซัลฟาซาลาซีน และ 26 คนได้รับยาหลอก/ซัลฟาซาลาซีน) ผู้ป่วยจะได้รับยาเลฟลูโนไมด์หรือซัลฟาซาลาซีนอย่างต่อเนื่อง ในขนาดยาเดียวกันเมื่อตอนจบการศึกษา MN301/303 โดยการศึกษานี้มีผู้ป่วย 121 คน (53 คนได้รับยาเลฟลูโนไมด์, 47 คนได้รับยาซัลฟาซาลาซีน และ 21 คนได้รับยาหลอก/ซัลฟาซาลาซีน) ได้รับการรักษาแบบ double-blind จนครบ 2 ปี

#### MN302/304

การศึกษา MN302 สุ่มตัวอย่างผู้ป่วย 999 คนที่กำลังมีอาการของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยให้ยาเลฟลูโนไมด์ 20 มก./วัน (n=501) หรือ methotrexate 7.5 มก./สัปดาห์ และเพิ่มขึ้นเป็น 15 มก./สัปดาห์ (n=498) และมีผู้ป่วย 10% ที่ได้รับโฟเลทเสริม ในการศึกษานี้มีผู้ป่วย 736 คนที่ได้รับการรักษาจนครบระยะเวลา 52 สัปดาห์ การศึกษา MN304 ศึกษาต่ออีก 1 ปี เป็นการศึกษาแบบ double-blind ในผู้ป่วย 612 คน (83%) (292 คนได้รับ

ยาเลฟฟลูโนไมด์ และ 320 คนได้รับยา Methotrexate) ผู้ป่วยได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์หรือ methotrexate ต่อเนื่อง ในขนาดยาเดียวกันกับตอนที่สิ้นสุดการศึกษา MN302 มีผู้ป่วย 533 คน (256 คนได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์ และ 277 คนได้รับยา methotrexate) ได้รับการรักษาแบบ double-blind จนครบ 2 ปี

a) อาการและอาการแสดงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การบรรเทาอาการและอาการแสดงถูกประเมินโดยใช้ American College of Rheumatology (ACR) 20 Responder Index ซึ่งวัดจากผลรวมของอาการทางคลินิก ผลจากห้องปฏิบัติการ และวัดการทำหน้าที่ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยผู้ป่วยที่ตอบสนอง (ACR 20 Responder) คือผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บและการบวมที่ข้อดีขึ้น 20% ขึ้นไป และต้องเข้าเกณฑ์ 3 ใน 5 เกณฑ์คือ การประเมินภาพรวมโดยแพทย์ (a physician global assessment), การประเมินภาพรวมโดยผู้ป่วย (a patient global assessment), การวัดความสามารถในการทำหน้าที่ (Modified Health Assessment Questionnaire (MAHQ)), วัดระดับของความปวดที่รู้สึกได้ (visual analog pain scale) และอัตราการตกตะกอนของ erythrocyte หรือ C-reactive protein ACR 20 Responder at end point คือผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาจนจบและถูกการประเมินว่าเป็น ACR 20 Responder ที่วันสิ้นสุดการศึกษา

ยาอะระราวาสามารถลดอาการและอาการแสดงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยดูจากการวิเคราะห์ประสิทธิภาพปฐมภูมิและ ACR 20 Responder at end point ผลการตอบสนองที่จุดสิ้นสุด ในการศึกษา US301 (ที่ 12 เดือนแรก) และ MN301 (ที่ 6 เดือน) อัตรา ACR 20 Responder at end point ด้วยยาอะระราวาเป็นไปในทางเดียวกันทั้งการศึกษาที่ 6 และ 12 เดือน (41-49%) ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์และ methotrexate หรือระหว่างยาเลฟฟลูโนไมด์กับยาซัลฟาซาลาซีน ประสิทธิภาพการรักษาของยาอะระราวาเห็นผลใน 1 เดือน และคงที่ใน 3-6 เดือน และต่อเนื่องตลอดระยะเวลาที่ให้การรักษา

การคงประสิทธิภาพการรักษา

ในการศึกษา US301, MN305 และ MN304 ที่มีระยะเวลาของการรักษาถึง 2 ปี พบว่า อัตราการตอบสนอง (ACR Responder) ที่ 12 เดือนคงที่ไปจนถึงที่ 2 ปี ในผู้ป่วยเกือบทั้งหมดที่ได้รับการรักษาต่อเนื่องในปีที่ 2 โดยแต่ละส่วนประกอบในเกณฑ์การตัดสิน ACR Responder ที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับจุดตั้งต้น ยังคงอยู่ในระหว่างการรักษาด้วยยาอะระราวาในปีที่ 2 ทั้ง 3 การศึกษา

b) การยับยั้งการทำลายโครงสร้าง

ประเมินการยับยั้งการทำลายโครงสร้างเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยใช้ Sharp Score ซึ่งเป็นคะแนนรวมการกัดกร่อนจากภาพ X-ray (X-ray erosions) และพื้นที่ว่างในข้อต่อที่แคบลง (joint space narrowing) ของมือ, ข้อมือและหลังเท้า พบว่ายาอะระราวาสามารถยับยั้งการดำเนินไปของโรคโดยดูจาก Sharp Score ได้ดีกว่ายาหลอก

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบความแตกต่างระหว่างยาเลฟฟลูโนไมด์และ methotrexate หรือระหว่างยาเลฟฟลูโนไมด์และซัลฟาซาลาซีน

c) หน้าที่ทางกายภาพที่ดีขึ้น

มีการประเมินการทำหน้าที่ทางกายภาพที่ดีขึ้นโดยใช้ Health Assessment Questionnaire (HAQ) และ Medical Outcomes Survey Short Form (SF-36) โดย HAQ ใช้ประเมินหน้าที่ทางกายภาพของผู้ป่วยและระดับของการไร้ความสามารถ พบว่ายาอะระราวทำให้การทำหน้าที่ทางกายภาพดีขึ้นมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยความเหนือกว่านี้พบได้ในข้อย่อยทั้ง 8 ข้อของ HAQ DI subscale (การใส่เสื้อผ้า, การลุกขึ้น, การรับประทาน, การเดิน, สุขลักษณะ, การเอื้อม, การเกาะจับ และการทำกิจกรรม) ในการศึกษาแบบควบคุมโดยใช้ยาหลอกทั้งสองการศึกษา

ส่วน Medical Outcomes Survey Short Form (SF-36) เป็นแบบสอบถามคุณภาพชีวิต ซึ่งเกี่ยวข้องกับสุขภาพทั่วไปซึ่งเกี่ยวข้องกับคุณภาพชีวิต จากการศึกษา US301 ที่ 12 เดือน พบว่ายาอะระราวมีคะแนนรวมของส่วนประกอบทางกายภาพ (Physical Component Summary (PCS) score) ดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

*การคงประสิทธิภาพการรักษา*

การทำหน้าที่ทางกายภาพที่ดีขึ้นที่แสดงให้เห็นใน 6 เดือนและ 12 เดือนคงอยู่ตลอดช่วง 2 ปีในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาต่อเนื่องในปีที่ 2 การทำหน้าที่ทางกายภาพที่ดีขึ้นยังคงอยู่ ซึ่งวัดโดย HAQ และ SF-36 (PCS)

**2. โรคข้ออักเสบซอไรเอติก**

เมื่อสุ่มให้ยาเลฟฟลูโนไมด์หรือยาหลอกอย่างใดอย่างหนึ่งในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคข้ออักเสบซอไรเอติกเป็นเวลา 6 เดือน ในขนาดยาเลฟฟลูโนไมด์ 100 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 3 วันและหลังจากนั้นตามด้วย 20 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์ที่เข้าเกณฑ์ที่จะนำข้อมูลมาวิเคราะห์ได้ (n=186) 59% มีคะแนน Psoriatic Arthritis Treatment Response Criteria (PsARC) ซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องการศึกษาดีขึ้น เทียบกับ 29.7% ที่ได้จากยาหลอก ( $p < 0.0001$ ) PsARC เป็นการวัดที่ใช้การประเมินภาพรวมโดยแพทย์ (a physician global assessment), การประเมินภาพรวมของตนเองโดยผู้ป่วย (a patient global self-assessment), คะแนนของความปวดตึงของข้อ และการบวมของข้อ ร่วมกัน การดูว่า PsARC ดีขึ้นหรือไม่ ดูจากการลดระดับ joint score มากกว่าหรือเท่ากับ 30% และมีการประเมิน global assessment ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนน การประเมินว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา จำเป็นต้องมีการเปลี่ยนแปลงอย่างน้อย 2 อย่างดังกล่าว หนึ่งในนั้นต้องมีคะแนนการปวดตึงข้อ หรือ การบวมของข้อ และต้องไม่มีการแย่งของตัวชี้วัดทั้ง 4 อย่างข้างต้น

การเปลี่ยนแปลงค่า Psoriasis Area and Severity Index (PASI) สะท้อนให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของการแผ่ขยายและความรุนแรงของรอยโรคซอโรเอซิส โดยดูจากอาการร้อนแดงเนื่องจากเลือดคั่ง (erythema), การลอกเป็นสะเก็ด (desquamation), และการมีเซลล์แทรกซึม (infiltration) ยาเลฟฟลูโนไมด์ให้ผลค่า PASI score ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในช่วงเวลาการศึกษา 24 สัปดาห์เทียบกับยาหลอก โดยมีค่าเฉลี่ย ( $\pm$ SD) ที่ดีขึ้น 22.4% ( $\pm$  51.6%) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งคะแนนเฉลี่ย 2.2% ( $\pm$ 70.4%) ( $p= 0.0030$ ), ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์เทียบกับยาหลอกพบสัดส่วนที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญของผู้ป่วยที่มี PASI scores ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 50% ของค่าเริ่มต้น เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (PASI 50; 18.9% และ 30.4%;  $p=0.050$ ) และมีสัดส่วนของ PASI scores ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 75% จากค่าเริ่มต้น (PASI 75; 7.8% และ 17.4%;  $p=0.048$ ) อาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบซอโรเอติกมีลักษณะเช่นเดียวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

### การศึกษาในเด็ก

มี 1 การศึกษาของการใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ แบบ single multicenter, randomized, double-blind, active-controlled ในผู้ป่วยเด็ก 94 คน (แบ่งเป็นกลุ่มละ 47 คน) ที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แบบหลายข้อต่อ ผู้ป่วยมีอายุ 3-17 ปี โดยไม่คำนึงถึงประเภทของโรคขณะเมื่อเริ่มมีอาการ และเคยได้รับยา methotrexate หรือยาเลฟฟลูโนไมด์มาแล้วหรือไม่ ในการศึกษาครั้งนี้ ขนาดยาเลฟฟลูโนไมด์เริ่มต้นที่ให้และขนาดยาที่ใช้ต่อเนื่องจะแบ่งตามน้ำหนักตัว คือ < 20 กก., 20-40 กก. และ > 40 กก. หลังการรักษา 16 สัปดาห์ พบอัตราการตอบสนองที่แตกต่างกันโดยได้ผลดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับยา methotrexate ซึ่งใช้คำจำกัดความ “การตอบสนอง” ว่า JRA Definition of Improvement (DOI)  $\geq 30\%$  ( $p=0.02$ ) และในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา การตอบสนองจะคงที่อยู่ตลอด 48 สัปดาห์ (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีใช้)

รูปแบบของอาการไม่พึงประสงค์จากยาเลฟฟลูโนไมด์และยา methotrexate นั้น มีลักษณะคล้ายคลึงกัน แต่ขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่านั้นส่งผลให้ได้รับยาน้อยกว่า (ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) ข้อมูลเหล่านี้ไม่ได้แนะนำขนาดยาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย

### การได้รับยาในระหว่างตั้งครรภ์

ห้ามใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ในสตรีมีครรภ์ หรือผู้ป่วยที่คิดว่าจะตั้งครรภ์หรือไม่ได้ใช้การคุมกำเนิดที่เชื่อถือได้ระหว่างที่รักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์ ต้องแน่ใจว่าไม่มีกรตั้งครรภ์ก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยานี้ ในกรณีที่สงสัยว่าจะตั้งครรภ์ จะต้องแจ้งแพทย์เพื่อทำการตรวจการตั้งครรภ์ และถ้าผลเป็นบวก จะต้องได้รับคำแนะนำถึงความเสี่ยงต่อผลการตั้งครรภ์ การกำจัดสารออกฤทธิ์ของยาเลฟฟลูโนไมด์ออกจากร่างกายโดยเร็ว อาจลดความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์ (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้ และ การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร)

การศึกษาแบบไปข้างหน้าเพื่อดูผลของการตั้งครรภ์โดย Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) เพื่อประเมินความเสี่ยงของความผิดปกติของทารกแรกเกิดและอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ จากผลของการตั้งครรภ์เนื่องจากการได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ โดยแบ่งผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์เป็นสามกลุ่ม คือ ผู้หญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์อย่างน้อย 1 ครั้ง (n=64), กลุ่มเปรียบเทียบที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แต่ไม่ได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์ระหว่างตั้งครรภ์ (n=108) หรือกลุ่มเปรียบเทียบในสตรีตั้งครรภ์สุขภาพดี (n=78) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์ระหว่างตั้งครรภ์ในไตรมาสแรกแล้วหยุดยา ร่วมกับการกำจัดยาออกด้วย cholestyramine พบความผิดปกติทางโครงสร้างชนิดรุนแรง 5.4% ของเด็กที่เกิดมีชีวิต เปรียบเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง (4.2% ในกลุ่มเปรียบเทียบที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แต่ไม่ได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์ระหว่างตั้งครรภ์และ 4.2% ในกลุ่มเปรียบเทียบในสตรีตั้งครรภ์สุขภาพดี)

การศึกษานี้ต้องยุติก่อนกำหนดเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาน้อยลงเรื่อยๆ ผลของการศึกษาไม่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงข้อห้ามใช้ของยาเลฟฟลูโนไมด์ในสตรีมีครรภ์ที่มีอยู่ การศึกษาครั้งนี้ไม่ได้บอกถึงความเสี่ยงที่อาจเป็นไปได้ เมื่อใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ตลอดช่วงเวลาของการเติบโตของตัวอ่อนในอาสาสมัครทั้งหมดในกลุ่มที่ได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์เนื่องจากการหยุดยาทันทีที่ทราบว่าตั้งครรภ์ ได้รับการกำจัดยาออกจากร่างกายอย่างน้อย 1 คอร์สทันที และอาสาสมัครเกือบทั้งหมดไม่ได้รับยาเลฟฟลูโนไมด์อีกเลยเกินกว่า 3 สัปดาห์หลังการมีเพศสัมพันธ์

### คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ยาเลฟฟลูโนไมด์เปลี่ยนรูปไปเป็นสารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ A771726 ได้อย่างรวดเร็ว โดยผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมครั้งแรก (first pass metabolism (ring opening)) ที่ผนังลำไส้และตับ ในการศึกษาโดยใช้สารกัมมันตรังสี <sup>14</sup>C-leflunomide ในอาสาสมัครสุขภาพดี 3 คน ไม่พบเลฟฟลูโนไมด์ในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงในพลาสมา, บัสสาวะ หรืออุจจาระ ในการศึกษาอื่นๆ พบเลฟฟลูโนไมด์ในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงในพลาสมาได้น้อยที่ระดับนาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในพลาสมา โดยสารเมตาบอไลต์ที่ตรวจพบได้ คือ A771726 เพียงตัวเดียว โดยสารเมตาบอไลต์นี้เป็นสารที่จำเป็นต่อการออกฤทธิ์ในร่างกายของยาอะระราวา

### การดูดซึมยา

ข้อมูลการขจัดยาจากการศึกษาที่ใช้ <sup>14</sup>C แสดงให้เห็นว่าปริมาณยาที่ถูกดูดซึมมีอย่างน้อย 82-95% ของทั้งหมด เวลาที่ความเข้มข้นของ A771726 ในพลาสมาสูงสุดนั้นไม่คงที่ โดยพบได้ตั้งแต่ 1 ชม. ถึง 24 ชม. หลังจากให้ยาครั้งเดียว สามารถให้ยาเลฟฟลูโนไมด์พร้อมอาหารได้ เนื่องจากค่าการดูดซึมในช่วงที่ได้รับอาหารและช่วงที่อดอาหารนั้นใกล้เคียงกัน เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตของ A771726 ยาวนานมาก (ประมาณ 2 สัปดาห์) จึงมีการใช้ขนาดยาเริ่มต้นที่ 100 มก. เป็นเวลา 3 วันในการศึกษาทางคลินิกเพื่อช่วยให้ A771726 ถึงระดับคงที่ที่ให้ผลการรักษา หากไม่ได้ให้ยาขนาดสูงในตอนเริ่มต้น พบว่าต้องใช้เวลาประมาณเกือบ 2 เดือน จึงจะได้ระดับยาคงที่ที่ให้

ผลการรักษา ในการศึกษาการให้ขนาดยาหลายครั้งในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ A771726 เป็นเส้นตรงในช่วงขนาดยา 5-25 มก. จากการศึกษาเหล่านี้พบว่าผลทางคลินิกมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับความเข้มข้นของ A771726 ในพลาสมา และขนาดยาเลฟฟลูโนไมด์ต่อวัน ที่ขนาดยา 20 มก./วัน พบความเข้มข้นเฉลี่ยของ A771726 ในพลาสมาที่ระดับคงที่ที่ให้ผลการรักษานั้นประมาณ 35 ไมโครกรัม/มล. โดยค่าที่ได้นี้มากกว่าเมื่อให้ยาแบบครั้งเดียวประมาณ 33 ถึง 35 เท่า

#### *การกระจายยา*

ในพลาสมาของมนุษย์ สาร A771726 จับกับโปรตีน (แอลบูมิน) ได้มาก ส่วนที่ไม่จับกับโปรตีนของ A771726 มีประมาณ 0.62% ในช่วงความเข้มข้นที่ใช้ในการรักษา การจับของ A771726 นั้นเป็นแบบเส้นตรง ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์หรือผู้ป่วยที่ไตบกพร่องเรื้อรัง การจับของ A771726 กับโปรตีนลดลงเล็กน้อย และมีความไม่แน่นอนมากขึ้น การจับกับโปรตีนอย่างมากของ A771726 อาจนำไปสู่การแทนที่ยาอื่นที่จับกับโปรตีนได้ดีเช่นกัน อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาในหลอดทดลองเรื่องอันตรกิริยาระหว่างกันของยาในการจับกับโปรตีน โดยใช้ warfarin ในความเข้มข้นที่ใช้กันทางคลินิก ไม่พบปฏิกริยาต่อกัน มีการศึกษาอื่นที่คล้ายกันแสดงให้เห็นว่า ibuprofen และ diclofenac ไม่ได้ไปแทนที่สาร A771726 ในขณะที่ส่วนที่ไม่จับกับโปรตีนของ A771726 เพิ่มขึ้น 2-3 เท่าเมื่อทำการศึกษากับยา tolbutamide A771726 แทนที่ยา ibuprofen, diclofenac และ tolbutamide แต่ส่วนที่ไม่จับกันของยาเหล่านี้เพิ่มขึ้นเพียง 10-50% เท่านั้น ไม่มีการขยับความสัมพันธ์ทางคลินิกของผลเหล่านี้ การจับกับโปรตีนอย่างมากของ A771726 ทำให้ค่าปริมาตรของการกระจาย (apparent volume of distribution) ต่ำ (ประมาณ 11 ลิตร) ไม่มีการดูดซึมยาเป็นพิเศษเข้าสู่เม็ดเลือดแดง (erythrocytes)

#### *กระบวนการเมตาบอลิซึมของยา*

ยาเลฟฟลูโนไมด์ถูกเมตาบอลิ์เป็นสารหลัก คือ A771726 และสารย่อยๆ อีกหลายตัว รวมถึง TFMA (4-trifluoromethylaniline) กระบวนการเมตาบอลิ์ซึมของยาเลฟฟลูโนไมด์ไปเป็น A771726 และสารเมตาบอลิ์ท์อื่นๆ ของ A771726 นั้นไม่ได้ถูกควบคุมโดยเอนไซม์เพียงตัวเดียวและพบกระบวนการนี้เกิดขึ้นในส่วนของไมโครโซม และไซโตซอล การศึกษาปฏิกริยากับยา cimetidine (ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 แบบไม่เจาะจง) และ rifampicin (เหนี่ยวนำเอนไซม์ cytochrome P450 แบบไม่เจาะจง) แสดงให้เห็นว่าเอนไซม์ CYP ในร่างกายมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเมตาบอลิ์ซึมของยาเลฟฟลูโนไมด์เพียงเล็กน้อยเท่านั้น

#### *การขจัดยา*

การขจัดสาร A771726 เป็นไปอย่างช้าๆ และมีอัตราการขจัดอยู่ที่ประมาณ 31 มล./ชม. ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาในผู้ป่วย ประมาณ 2 สัปดาห์ หลังจากให้ยาที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสี พบสารกัมมันตรังสีถูกขจัดออกทางอุจจาระ ซึ่งอาจผ่านการขจัดยาทางน้ำดี ในปริมาณเท่ากับกับการขจัดออกทางปัสสาวะ สามารถพบสาร A771726 ในปัสสาวะและอุจจาระ 36 วัน หลังจากได้ยาเพียงครั้งเดียว สารเมตาบอลิ์ท์หลักที่พบในปัสสาวะเป็น

สารประเภท glucuronide ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของยาเลฟฟลูโนไมด์ (ส่วนใหญ่พบในตัวอย่างที่เวลา 0 ถึง 24 ชม.) และ oxanilic acid ซึ่งเป็นสารอนุพันธ์ของ A771726 สารหลักที่พบในอุจจาระ คือ A771726

ในผู้ที่ได้รับประทานสารแขวนตะกอนของผง activated charcoal หรือ cholestyramine พบอัตราการกำจัดสาร A771726 เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและมีนัยสำคัญ และความเข้มข้นในพลาสมาลดลง (ดูหัวข้อ การได้รับยาเกินขนาด) โดยน่าจะเป็นผลจากกลไกการขจัดยาที่ระบบทางเดินอาหาร และ/หรือเกิดจากการไปรบกวน enterohepatic recycling

#### *เภสัชจลนศาสตร์ในภาวะไตวาย*

เมื่อให้ยาเลฟฟลูโนไมด์แบบครั้งเดียวที่ขนาด 100 มก. แก่ผู้ป่วยที่ทำ haemodialysis และในผู้ป่วยที่กำลังทำ peritoneal dialysis (CAPD) 3 ราย เภสัชจลนศาสตร์ของ A771726 ในผู้ป่วย เหมือนกับในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี แต่ในผู้ป่วยที่ทำ haemodialysis มีการขจัดยาที่รวดเร็วกว่าซึ่งไม่ได้เกิดจากการซึมผ่านของยาออกมาใน dialysates แต่เกิดจากการหลุดของการจับกับโปรตีน การวิเคราะห์จลนศาสตร์ในผู้ป่วย 6 คนแสดงให้เห็นว่า แม้การกำจัด A771726 เพิ่มขึ้นเกือบ 2 เท่า แต่ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาก็เหมือนกับในอาสาสมัครสุขภาพดี เนื่องจากปริมาตรการกระจายเพิ่มขึ้นด้วย

#### *เภสัชจลนศาสตร์ในภาวะตับวาย*

ไม่มีข้อมูลการรักษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องร่วมด้วย สารเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์ A771726 นั้นจับกับโปรตีนได้สูงและถูกขจัดออกโดยการเมตาบอไลต์ที่ตับและหลังออกทางน้ำดี กระบวนการเหล่านี้อาจเปลี่ยนแปลงหากการทำงานของตับผิดปกติ

#### *เภสัชจลนศาสตร์ในเด็ก*

มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ A771726 หลังจากให้ยาเลฟฟลูโนไมด์โดยการรับประทานในผู้ป่วยเด็กจำนวน 73 คนที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แบบหลายข้อต่อ อายุระหว่าง 3-17 ปี ผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่าในผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนักตัว  $\leq 40$  กก. มีระดับ A771726 (วัดจากค่า C<sub>ss</sub>) ลดลงเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีใช้)

#### *ผลของอายุ*

ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในเด็กและวัยรุ่น ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้สูงอายุ (> 65 ปี) ยังมีจำกัด แต่ผลที่ได้เหมือนกับข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ใหญ่ที่มีอายุน้อยกว่า

#### *การสูบบุหรี่*

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในการศึกษาทางคลินิกระยะ III พบว่าผู้ที่สูบบุหรี่มีการกำจัดยาเพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ถึง 38% อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างในประสิทธิภาพทางคลินิกระหว่างผู้ที่สูบบุหรี่และผู้ที่ไม่สูบบุหรี่

## ข้อมูลความปลอดภัยทางพรีคลินิก

### พิษเฉียบพลัน

มีการศึกษาการเกิดพิษเฉียบพลันเมื่อให้ยาเลฟฟลูโนไมด์ทางการรับประทานและฉีดเข้าทางช่องท้องในหนู mice และ rats

โดยในหนู mice ค่า LD50 เมื่อให้ยาโดยรับประทานอยู่ระหว่าง 200-500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และในหนู rat อยู่ระหว่าง 100-250 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หลังจากให้ยาโดยฉีดเข้าทางช่องท้องในหนู mice ค่า LD50 มีค่าประมาณ 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และในหนู rat อยู่ระหว่าง 200 และ 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

### พิษเรื้อรัง

เมื่อให้ยาเลฟฟลูโนไมด์โดยวิธีรับประทานซ้ำในหนู rats และในสุนัขเป็นเวลา 6 เดือนไม่พบผลความเป็นพิษ ในขนาดยา 0.5 และ 0.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ตามลำดับ ขนาดยาที่สูงขึ้นกว่านี้เป็นสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพ ในหนู rat ได้แก่ ไชกระดูกไม่สมบูรณ์, การสร้างเม็ดเลือดที่ม้ามลดลง (splenic thrombocytopoiesis), ต่อมน้ำฝ่อ (thymic atrophy), มีเลือดออกในทางเดินอาหารและเนื้อเยื่ออื่นๆ และเสียชีวิตที่ขนาดยา 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และสูงกว่านี้ พบมีภาวะโลหิตจาง (anemia) และมีการสร้างเม็ดเลือดแดงนอก medulla ที่ม้าม (splenic extramedullary erythropoiesis) ในสุนัขพบมีค่าเม็ดเลือดแดงลดลง พบ Heinz bodies และ/หรือ Howell-Jolly bodies, การสร้างเม็ดเลือดนอก medulla และ เกิดภาวะที่มีการสะสม hemosiderin โดยเฉพาะในตับและม้าม (haemosiderosis) พบการเสียชีวิตในสุนัขที่ได้รับยา 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน จากผลทางเภสัชพลศาสตร์ที่ยาเลฟฟลูโนไมด์มีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวและการเปลี่ยนแปลงของเซลล์สืบพันธุ์ เมื่อศึกษาโดยให้ยาซ้ำที่ขนาดยาสูงๆ ในหนู mice (การเสื่อมและการฝ่อของอัณฑะ ต่อมลูกหมาก และ seminal vesicles ที่ขนาดยา 30 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และที่ 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัวพบการฝ่อของมดลูกและรังไข่) จากการศึกษาในสุนัขที่ได้รับยาขนาดสูง (8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัว) เป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่าต่อมลูกหมากและอัณฑะมีน้ำหนักลดลง

### การเปลี่ยนแปลงของยีน (mutagenic)

ยาเลฟฟลูโนไมด์ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของยีน (mutagenic) ในการวิเคราะห์ Ames Assay, Unscheduled DNA Synthesis Assay หรือใน HGPRT Gene Mutation Assay ยิ่งไปกว่านั้นยาเลฟฟลูโนไมด์ยังไม่ทำให้เกิดการแตกหักของโครงสร้างของโครโมโซม (clastogenic) ในการทดลองภายในร่างกายทั้งในการวิเคราะห์-Micronucleus Assay ในร่างกายหนู mouse และการทดสอบในร่างกาย Cytogenic Test ในเซลล์ไขกระดูกของหนูแฮมสเตอร์สายพันธุ์จีน อย่างไรก็ตาม พบว่าสารเมตาบอไลต์ตัวหนึ่ง คือ TFMA (4-



trifluoromethylaniline) ซึ่งเป็นสารเมตาบอไลต์รองของยาเลฟฟลูโนไมด์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของยีนจากการวิเคราะห์ Ames Assay และ HGPRT Gene Mutation Assay และเกิดการแตกหักของโครงสร้างของโครโมโซม (clastogenicity) จากการวิเคราะห์ภายนอกร่างกายเพื่อดู Chromosome Aberrations ในเซลล์หนูแฮมสเตอร์สายพันธุ์จีน แต่พบว่า TFMA ไม่ทำให้เกิดการแตกหักของโครงสร้างของโครโมโซม (clastogenic) ในการทดสอบภายในร่างกายหนู mouse ด้วยวิธี Micronucleus Assay และ Cytogenetic test ในเซลล์ไขกระดูกของหนูแฮมสเตอร์สายพันธุ์จีน

### **การก่อมะเร็ง**

ไม่พบหลักฐานการก่อมะเร็งเมื่อทดสอบในหนู rat เป็นเวลา 2 ปี โดยให้ยาเลฟฟลูโนไมด์ทางปากในขนาดสูงสุดที่สามารถทนได้ที่ขนาด 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (ประมาณ 1/40 ของค่าสูงสุดของปริมาณเมตาบอไลต์ A771726 (M1) ที่พบในร่างกายมนุษย์โดยคำนวณจากพื้นที่ใต้กราฟ) อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในหนู mice เพศผู้เป็นเวลา 2 ปี พบอุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเพิ่มขึ้นที่ขนาดยาที่ให้โดยทางปากที่ขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่ศึกษา (1.7 เท่าของค่าสูงสุดของปริมาณเมตาบอไลต์ A771726 (M1) ที่พบในร่างกายมนุษย์โดยคำนวณจากพื้นที่ใต้กราฟ) และจากการศึกษาเดียวกันในหนู mice เพศเมีย พบการเพิ่มอุบัติการณ์ของเนื้องอกและมะเร็งที่ขั้วถุงลมปอดร่วมกัน (broncho-alveolar adenomas and carcinoma) เมื่อให้ขนาดยาเริ่มต้นที่ 1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (ประมาณ 1/10 ของค่าสูงสุดของปริมาณเมตาบอไลต์ A771726 (M1) ที่พบในร่างกายมนุษย์โดยคำนวณจากพื้นที่ใต้กราฟ) ยังไม่ทราบนัยสำคัญของสิ่งที่พบในหนู mice ที่สัมพันธ์กับการใช้ยาเลฟฟลูโนไมด์ในทางคลินิก

### **การเกิดการสร้างแอนติเจน**

ใน guinea pig ยาเลฟฟลูโนไมด์ไม่กระตุ้นการสร้างแอนติเจนในการทดสอบการแพ้ที่ผิวหนังทั้งต่อระบบร่างกายและจากการสัมผัส และไม่มีคุณสมบัติที่ไวต่อการกระตุ้นด้วย

### **การเกิดผลก่อการวิรูป**

A771726 ทำให้เกิดพิษต่อตัวอ่อนในหนู rat และกระต่าย เมื่อให้ยาเลฟฟลูโนไมด์โดยทางปากในหนู rat ที่อยู่ในช่วงสร้างอวัยวะที่ขนาดยา 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบว่าทำให้เกิดพิษต่อตัวอ่อน (ที่พบบ่อยที่สุดคือ ไม่มีลูกตา, ลูกตาเล็ก (anophthalmia) หรือเกิดภาวะ microphthalmia และ internal hydrocephalus) โดยขนาดที่ให้นี้ประมาณ 1/10 เท่าของขนาดที่ให้นมมนุษย์เมื่อพิจารณาตามพื้นที่ใต้กราฟ ซึ่งในสภาวะการให้ยาดังกล่าว ยาเลฟฟลูโนไมด์ยังทำให้น้ำหนักตัวของแม่ลดลง เพิ่มการตายของตัวอ่อนและลดน้ำหนักตัวของตัวอ่อนที่รอดชีวิตอีกด้วย เมื่อให้ยาเลฟฟลูโนไมด์โดยวิธีรับประทานในกระต่ายที่อยู่ในช่วงสร้างอวัยวะในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเป็นผลให้เกิดความผิดปกติของกระดูกหน้าอก (fused dysplastic sternbrae) โดยที่ระดับยานี้เทียบเท่ากับระดับยาสูงสุดที่ให้ได้ในมนุษย์เมื่อพิจารณาตามพื้นที่ใต้กราฟ ยาเลฟฟลูโนไมด์ที่ขนาดยา 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ไม่ก่อให้เกิดการวิรูปในหนูและกระต่าย

ในหนู rat เพศเมียที่ได้รับการรักษาด้วยยาเลฟฟลูโนไมด์ขนาด 1.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม 14 วันก่อนผสมพันธุ์ และให้ต่อเนื่องจนกระทั่งสิ้นสุดระยะการเลี้ยงลูกด้วยน้ำนม พบการเสียชีวิตของตัวอ่อนหลังคลอดเพิ่มขึ้นชัดเจน (มากกว่า 90%) โดยที่ขนาดยา 1.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม คิดเป็นประมาณ 1/100 ของขนาดยาที่ให้ในมนุษย์

## คุณสมบัติทางเภสัชกรรม

### รายการตัวยาไม่สำคัญ

ส่วนประกอบอื่น: Starch, povidone, crospovidone, talc, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, hydroxypropyl-methylcellulose, titanium dioxide, polyethylene glycol, lactose monohydrate, macrogol 8000, และสำหรับยาอะระวา 20 มก. มีส่วนประกอบของ yellow ferric oxide

## ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล

## ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

แผงบลิสเตอร์: เก็บในภาชนะต้นแบบ

ขวด: เก็บยาในภาชนะที่ปิดสนิท เก็บยาให้พ้นแสง

เก็บยาให้พ้นมือเด็ก

## วันหมดอายุ

ห้ามใช้ยาภายหลังวันหมดอายุที่ระบุบนบรรจุภัณฑ์

## คำแนะนำเบื้องต้น

- หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็น Interstitial Pneumonitis หรือ Pulmonary fibrosis โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เคยมีประวัติ IP จากการใช้ยา methotrexate
- หากใช้ยานี้แล้ว มีอาการไข้ ไอ หายใจลำบาก ควรหยุดยาและรีบพบแพทย์ทันที
- ควรมีการฉายภาพรังสีปอดก่อนเริ่มต้นใช้ยานี้ในผู้ป่วยสูงอายุหรือเคยมีประวัติเป็นโรคปอดมาก่อนและมีการฉายภาพรังสีเป็นระยะในระหว่างที่ใช้ยาปีละ 1-2 ครั้ง
- แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ควรเป็นผู้แนะนำการเริ่มใช้ยา
- ห้ามใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์และสตรีที่ให้นมบุตร รวมทั้งผู้ที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องหรือผู้ที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง
- ระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ที่เคยใช้ยากลุ่ม DMARDs ที่เป็นพิษต่อตับหรือต่อเลือดมาก่อน
- การใช้ยานี้ร่วมกับยา methotrexate ต้องเพิ่มความระมัดระวังอย่างมาก

วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

เลขฟลูโนไมด์ CCDS version 23 (01 สิงหาคม 2567)