

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leflunomide Tillomed 10 mg, tabletten
Leflunomide Tillomed 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet van 10 mg bevat 10 mg leflunomide.
Elke tablet van 20 mg bevat 20 mg leflunomide.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 10 mg tablet bevat 47,2 mg lactose (als lactosemonohydraat).
Elke 20 mg tablet bevat 94,4 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Leflunomide Tillomed 10 mg tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet met de inscriptie “EM58” aan de ene zijde en onbedrukt aan de andere zijde.

Tabletgrootte (diameter): 6,0 mm

Leflunomide Tillomed 20 mg tabletten

Witte tot gebroken witte, driehoekige, biconvexe tablet met de inscriptie “EM” aan de ene zijde en “59” aan de andere zijde.

Tabletgrootte (diameter): 7,7 mm x 7,5 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Leflunomide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met:

- actieve reumatoïde artritis als ‘disease-modifying antirheumatic drug’ (DMARD);
- actieve artritis psoriatica.

Recente of gelijktijdige behandeling met hepatotoxische of hematotoxische DMARD’s (bijv. methotrexaat) kan leiden tot een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen. Om die reden dient het starten met een leflunomidebehandeling zorgvuldig te worden overwogen op basis van de baten/risicoverhouding.

Daarnaast kan het overschakelen van leflunomide op een andere DMARD zonder de uitwasprocedure te volgen (zie rubriek 4.4) het risico verhogen op ernstige bijwerkingen, zelfs tot lange tijd na het overschakelen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart en plaats te vinden onder toezicht van gespecialiseerde artsen met ervaring in de behandeling van reumatoïde artritis en artritis psoriatica.

Er dienen gelijktijdig en met dezelfde frequentie bepalingen van alanineaminotransferase (ALAT) of serum glutamopyruvaattransferase (SGPT), en het complete bloedbeeld, inclusief een differentiële wittebloedceltelling en een bloedplaatjestelling, uitgevoerd te worden:

- vóór het starten van de behandeling met leflunomide
- elke twee weken gedurende de eerste zes maanden van de behandeling, en
- daarna elke acht weken (zie rubriek 4.4).

Dosering

- Bij reumatoïde artritis: de behandeling met leflunomide wordt gewoonlijk gestart met een oplaaddosis van 100 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen. Het weglaten van de oplaaddosis kan het risico op bijwerkingen verminderen (zie rubriek 5.1).
De aanbevolen onderhoudsdosis is leflunomide 10 mg tot 20 mg eenmaal daags afhankelijk van de ernst (activiteit) van de ziekte.
- Bij artritis psoriatica: de behandeling met leflunomide wordt gestart met een oplaaddosis van 100 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen.
De aanbevolen onderhoudsdosis is leflunomide 20 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

Het therapeutisch effect begint gewoonlijk na 4 tot 6 weken en kan verder toenemen tot 4 tot 6 maanden na aanvang van de behandeling.

Er wordt geen dosisaanpassing aangeraden bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Leflunomide wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar aangezien de werkzaamheid en veiligheid bij juveniele reumatoïde artritis (JRA) niet zijn vastgesteld (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Leflunomide Tillomed is voor oraal gebruik. De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met voldoende hoeveelheden vloeistof. De mate van absorptie van leflunomide wordt niet beïnvloed als het met voedsel wordt ingenomen.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid (met name eerder Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme) voor de werkzame stof, voor de belangrijkste actieve metaboolteriflunomide of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met leverinsufficiëntie.
- Patiënten met ernstige immunodeficiëntie, bijv. aids.
- Patiënten met een significant verminderde beenmergfunctie of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie door andere oorzaken dan reumatoïde artritis of artritis psoriatica.
- Patiënten met ernstige infecties (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, omdat er onvoldoende klinische ervaring in deze patiëntengroep beschikbaar is.
- Patiënten met ernstige hypoproteïnemie, bijv. nefrotisch syndroom.
- Zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met leflunomide en na de behandeling zolang de plasmaspiegels van de actieve metaboolteriflunomide boven 0,02 mg/l liggen (zie rubriek 4.6). Voor het begin van de behandeling dient zwangerschap te worden uitgesloten.
- Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdige toediening van hepatotoxische of hematotoxische DMARD's (bijv. methotrexaat) wordt niet aangeraden.

De actieve metabooliet van leflunomide, A771726, heeft een lange halfwaardetijd van doorgaans 1 tot 4 weken. Ernstige bijwerkingen kunnen voorkomen (bijvoorbeeld hepatotoxiciteit, hematotoxiciteit of allergische reacties, zie hieronder), zelfs als de behandeling met leflunomide is gestaakt. Daarom moet bij dergelijke toxiciteit of als A771726 om een andere reden snel uit het lichaam moet worden geklaard, de uitwasprocedure worden gevolgd. De procedure kan herhaald worden indien dit klinisch noodzakelijk wordt geacht.

Voor uitwasprocedures en andere aanbevolen maatregelen bij een gewenste of onbedoelde zwangerschap, zie rubriek 4.6.

Leverreacties

Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging, waaronder ook gevallen met een fatale afloop, zijn tijdens de behandeling met leflunomide gemeld. De meeste van deze gevallen deden zich voor in de eerste 6 maanden van de behandeling. In veel gevallen was er sprake van gelijktijdige behandeling met andere hepatotoxische geneesmiddelen. Het wordt van essentieel belang geacht de aanbevelingen voor controle strikt op te volgen.

Controles van ALAT (SGPT) dienen plaats te vinden vóór het starten van de behandeling met leflunomide en daarna met dezelfde frequentie als de bepaling van het complete bloedbeeld (elke 2 weken) gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling en daarna elke 8 weken.

Bij ALAT- (SGPT-) verhogingen van twee- tot driemaal de bovengrens van de normaalwaarde, kan een dosisverlaging van 20 mg naar 10 mg worden overwogen en moet een wekelijkse controle uitgevoerd worden. Als ALAT- (SGPT-) verhogingen van meer dan tweemaal de bovengrens van de normaalwaarde aanhouden of als er sprake is van ALAT-verhogingen van meer dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde, moet de behandeling met leflunomide worden gestaakt en dient een uitwasprocedure te worden gestart. Aanbevolen wordt om de leverenzymen na stopzetting van de behandeling met leflunomide te blijven controleren, tot de leverenzymwaarden genormaliseerd zijn.

In verband met de mogelijkheid van additieve hepatotoxische effecten wordt aanbevolen om alcoholgebruik te vermijden tijdens de behandeling met leflunomide.

Aangezien de actieve metabooliet van leflunomide, A771726, een hoge eiwitbinding heeft en de klaring plaatsvindt via het levermetabolisme en uitscheiding via de gal, is het te verwachten dat de plasmaspiegels van A771726 verhoogd zullen zijn bij patiënten met hypoproteïnemie. Leflunomide is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige hypoproteïnemie of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Hematologische reacties

Tegelijkertijd met de ALAT-bepaling, moet een bepaling van het complete bloedbeeld, inclusief differentiële wittebloedcel telling en bloedplaatjestelling, worden uitgevoerd vóór het starten van de behandeling met leflunomide, alsook iedere 2 weken gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling en iedere 8 weken daarna.

Patiënten met reeds bestaande anemie, leukopenie en/of trombocytopenie, alsook patiënten met een verminderde beenmergfunctie of met een risico op beenmergsuppressie, lopen een verhoogd risico op hematologische stoornissen. Als dergelijke effecten zich voordoen, dient een uitwasprocedure (zie hieronder) te worden overwogen om de plasmaspiegels van A771726 te verlagen.

In geval van ernstige hematologische reacties, waaronder pancytopenie, moet de behandeling met leflunomide of eventuele andere myelosuppressieve middelen worden gestaakt en moet er voor leflunomide een uitwasprocedure worden gestart.

Combinaties met andere behandelingen

Het gebruik van leflunomide in combinatie met antimalariamiddelen toegepast bij reumatische aandoeningen (bijvoorbeeld chloroquine en hydroxychloroquine), intramusculaire of orale goudverbindingen, D-penicillamine, azathioprine en andere immunosuppressieve middelen waaronder TNF- α -remmers, is tot nu toe onvoldoende bestudeerd in gerandomiseerde onderzoeken (met

uitzondering van methotrexaat, zie rubriek 4.5). Het risico dat gepaard gaat met combinatietherapie, met name bij langdurige behandeling, is onbekend. Aangezien een dergelijke therapie kan leiden tot additieve of zelfs synergetische toxiciteit (zoals hepato- of hematotoxiciteit), wordt de combinatie met een andere DMARD (bijvoorbeeld methotrexaat) niet aangeraden.

Gelijktijdige toediening van teriflunomide met leflunomide wordt niet aanbevolen aangezien leflunomide de oorspronkelijke verbinding van teriflunomide is.

Overschakelen op andere behandelingen

Aangezien leflunomide lang in het lichaam aanwezig blijft, kan het overschakelen op een andere DMARD (bijvoorbeeld methotrexaat) zonder een uitwasprocedure uit te voeren (zie hieronder) mogelijk leiden tot additieve risico's, zelfs tot lange tijd na het overschakelen (d.w.z. kinetische interactie, orgaantoxiciteit).

Evenzo kan een recente behandeling met hepatotoxische of hematotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld methotrexaat) leiden tot meer bijwerkingen. Derhalve dient het starten met een leflunomidebehandeling zorgvuldig te worden overwogen met betrekking tot de baten/risicoverhouding en wordt zorgvuldiger controleren in de eerste fase na het overschakelen aangeraden.

Huidreacties

In geval van ulceratieve stomatitis dient de toediening van leflunomide te worden gestaakt.

Zeer zeldzame gevallen van Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld bij patiënten die met leflunomide werden behandeld. Zodra er huid- en/of slijmvliesreacties worden waargenomen die deze ernstige reacties doen vermoeden, moeten de behandeling met leflunomide en elke eventuele daarmee gepaard gaande behandeling worden gestaakt en moet onmiddellijk een leflunomide uitwasprocedure worden gestart. Een volledige uitwasprocedure is dan essentieel. In dergelijke gevallen is hernieuwde blootstelling aan leflunomide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pustulaire psoriasis en verergering van psoriasis zijn gemeld na gebruik van leflunomide. Stopzetting van de behandeling kan worden overwogen, rekening houdend met het ziektebeeld en de medische voorgeschiedenis van de patiënt.

Tijdens behandeling met leflunomide kunnen bij patiënten huidulcera optreden. Als een met leflunomide geassocieerde huidulcus wordt vermoed, of als huidulcera niet verdwijnen ondanks de aangewezen behandeling, moet men stopzetting van leflunomide en een complete wash-out-procedure overwegen. De beslissing om de leflunomidebehandeling te hervatten na huidulcera moet gebaseerd zijn op de klinische beoordeling van toereikende wondgenezing.

Infecties

Het is bekend dat geneesmiddelen met immunosuppressieve eigenschappen, zoals leflunomide, patiënten vatbaarder kunnen maken voor infecties, waaronder opportunistische infecties. Infecties kunnen ernstiger van aard zijn waardoor ze vroegtijdige en krachtige behandeling kunnen vereisen. Indien er ernstige, ongecontroleerde infecties optreden, kan het noodzakelijk zijn om de behandeling met leflunomide te onderbreken en een uitwasprocedure toe te dienen zoals hieronder wordt beschreven.

Zeldzame gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gemeld bij patiënten die naast andere immunosuppressiva leflunomide kregen.

Voordat met de behandeling wordt gestart, dienen alle patiënten te worden beoordeeld op actieve en inactieve ('latente') tuberculose, in overeenstemming met lokale aanbevelingen. Deze beoordeling kan het volgende omvatten: medische voorgeschiedenis, mogelijk eerder contact met tuberculose en/of passende screening zoals röntgenfoto's van de longen, tuberculinetest en/of IGRA-test (Interferon Gamma Release Assay), al naargelang van toepassing. Voorschrijvers worden herinnerd aan het risico op vals-negatieve uitslagen van de tuberculinehuidtest, met name bij ernstig zieke of immuungecompromitteerde patiënten. Patiënten met een voorgeschiedenis van tuberculose moeten nauwlettend worden gevolgd omdat de infectie opnieuw geactiveerd kan worden.

Ademhalingsreacties

Interstitiële longaandoeningen, alsook zeldzame gevallen van pulmonale hypertensie zijn gemeld tijdens behandeling met leflunomide (zie rubriek 4.8). Het risico op het optreden ervan kan verhoogd zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van een interstitiële longaandoening. Een interstitiële longaandoening is een potentieel fatale aandoening, die acuut kan optreden tijdens de behandeling. Pulmonaire symptomen, zoals hoesten en dyspneu, kunnen een reden zijn om de behandeling te staken

en verder onderzoek te doen, indien van toepassing.

Perifere neuropathie

Er zijn gevallen van perifere neuropathie gemeld bij patiënten die leflunomide kregen. De meeste patiënten herstelden na stopzetting van leflunomide. Er waren echter grote verschillen in de uiteindelijke afloop, d.w.z. bij sommige patiënten verdween de neuropathie volledig en bij sommige patiënten bleven er symptomen aanwezig. Een leeftijd van 60 jaar of ouder, gelijktijdige neurotoxische geneesmiddelen en diabetes kunnen het risico op perifere neuropathie verhogen. Als een patiënt perifere neuropathie ontwikkelt tijdens de behandeling met leflunomide, moeten stopzetting van leflunomide en de uitvoering van een geneesmiddeleliminatieprocedure worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Colitis

Colitis, waaronder microscopische colitis, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met leflunomide. Bij patiënten die worden behandeld met leflunomide en last krijgen van onverklaarde chronische diarree, dienen passende diagnostische procedures te worden uitgevoerd.

Bloeddruk

De bloeddruk moet aan het begin van de behandeling met leflunomide en daarna periodiek worden gecontroleerd.

Voortplanting (aanbevelingen voor mannen)

Mannelijke patiënten dienen zich bewust te zijn van mogelijke door de vader overgebrachte foetale toxiciteit. Betrouwbare anticonceptie dient gedurende de behandeling met leflunomide gegarandeerd te zijn.

Er zijn geen specifieke gegevens over het risico op door de vader overgebrachte foetale toxiciteit. Er zijn echter geen dierproeven gedaan om dit risico te onderzoeken. Om alle eventuele risico's tot een minimum te beperken, dienen mannen die vader willen worden, te overwegen het gebruik van leflunomide te staken en driemaal daags 8 g colestyramine in te nemen gedurende een periode van 11 dagen of viermaal daags 50 g actieve kool in poedervorm in te nemen gedurende een periode van 11 dagen.

In beide gevallen wordt de A771726-plasmaconcentratie vervolgens voor het eerst gemeten. Daarna dient de A771726-plasmaconcentratie opnieuw te worden bepaald na een interval van ten minste 14 dagen. Als beide plasmaconcentraties lager zijn dan 0,02 mg/l, en na een wachttijd van ten minste 3 maanden, is het risico op foetale toxiciteit zeer laag.

Uitwasprocedure

Colestyramine 8 g wordt driemaal daags toegediend. Als alternatief kan viermaal daags 50 g actieve kool in poedervorm worden toegediend. De duur van een volledige uitwasprocedure is doorgaans 11 dagen. De duur kan wijzigen, afhankelijk van klinische of laboratoriumvariabelen.

Lactose

Leflunomide bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Interferentie bij de bepaling van geïoniseerde calciumgehalten

Er kunnen ten onrechte geringere waarden geïoniseerde calciumgehalten worden gemeten bij patiënten die behandeld worden met leflunomide en/of teriflunomide (de actieve metabooliet van leflunomide) afhankelijk van het type analyseapparaat dat daarvoor wordt gebruikt (bijvoorbeeld een bloedgasanalyser). Daarom moet de aannemelijkheid van het waargenomen verlaagde geïoniseerde calciumgehalte nader worden onderzocht bij patiënten die met leflunomide of teriflunomide worden behandeld. In geval van twijfelachtige metingen wordt aangeraden de totale voor het serumalbuminegehalte gecorrigeerde calciumconcentratie te bepalen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoeken naar interacties zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Meer bijwerkingen kunnen optreden in het geval van recentelijk of gelijktijdig gebruik van hepatotoxische of hematotoxische geneesmiddelen of wanneer een leflunomidebehandeling wordt gevolgd door een behandeling met dergelijke geneesmiddelen zonder een uitwasperiode (zie ook aanwijzingen voor de combinatie met andere behandelingen, rubriek 4.4). Daarom wordt aangeraden leverenzymen en hematologische parameters in de eerste fase na de overschakeling zorgvuldiger te controleren.

Methotrexaat

In een kleine studie (n=30) waarbij leflunomide (10 tot 20 mg per dag) gelijktijdig werd toegediend met methotrexaat (10 tot 25 mg per week), werd bij 5 van de 30 patiënten een twee-tot drievoudige verhoging van de leverenzymen waargenomen. Alle verhogingen verdwenen, 2 bij voortzetting van het gebruik van beide geneesmiddelen en 3 na het staken van leflunomide. Een meer dan drievoudige verhoging werd waargenomen bij 5 andere patiënten. Deze verhogingen verdwenen ook allemaal, 2 bij voortzetting van het gebruik van beide geneesmiddelen en 3 na het staken van leflunomide. Bij patiënten met reumatoïde artritis, werd geen farmacokinetische interactie aangetoond tussen leflunomide (10-20 mg/dag) en methotrexaat (10-25 mg/week).

Vaccinaties

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinaties tijdens de behandeling met leflunomide. Vaccinatie met vaccins verkregen uit levende verzwakte micro-organismen wordt echter niet aangeraden. De lange halfwaardetijd van leflunomide dient in aanmerking te worden genomen wanneer toediening van een vaccin verkregen uit levende verzwakte micro-organismen wordt overwogen na het stoppen met leflunomide.

Warfarine en andere therapeutische anticoagulantia (coumarines)

Er zijn gevallen gemeld van een verlengde protrombinetijd als leflunomide en warfarine samen werden toegediend. In een klinisch farmacologisch onderzoek werd een farmacodynamische interactie tussen warfarine en A771726 waargenomen (zie hieronder). Daarom moet, bij gelijktijdige toediening van warfarine of een andere coumarine, de internationaal genormaliseerde ratio (INR) nauwlettend worden opgevolgd en gecontroleerd.

NSAID's/corticosteroiden

Als de patiënt reeds met NSAID's en/of corticosteroiden wordt behandeld, mag deze behandeling worden voortgezet na starten van de behandeling met leflunomide.

Effect van andere geneesmiddelen op leflunomide

Colestyramine of actieve kool

Het verdient aanbeveling om patiënten die leflunomide gebruiken niet met colestyramine of actieve kool in poedervorm te behandelen, omdat dit leidt tot een snelle en significante daling van de plasmaconcentratie van A771726 (de actieve metaboliet van leflunomide; zie ook rubriek 5). Het veronderstelde mechanisme is een onderbreking van de enterohepatische kringloop en/of gastro-intestinale dialyse van A771726.

CYP450-remmers en -inductoren

In-vitro-remmingsonderzoeken bij microsomen in de menselijke lever wijzen erop dat cytochroom P450 (CYP) 1A2, 2C19 en 3A4 betrokken zijn bij de stofwisseling van leflunomide. Een in-vivo-interactiestudie met leflunomide en cimetidine (een niet-specifieke zwakke remmer van cytochroom P450 (CYP)) heeft laten zien dat er geen significante impact was op de blootstelling aan A771726. Na gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis leflunomide aan personen die meervoudige doses rifampicine (een niet-specifieke inductor van cytochroom P450) kregen, waren de maximale A771726-spiegels met ongeveer 40% verhoogd, terwijl de AUC niet significant was veranderd. Het mechanisme van dit effect is onduidelijk.

Effect van leflunomide op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva

In een onderzoek waarin leflunomide en een driefasenpil die 30 µg ethinylestradiol bevatte, gelijktijdig werden toegediend aan gezonde vrouwelijke vrijwilligers, werd geen vermindering van de anticonceptieve werking van de pil waargenomen en lagen de farmacokinetische parameters van A771726 binnen het voorspelde bereik. Er werd een farmacokinetische interactie met orale anticonceptiva waargenomen met A771726 (zie hieronder).

De volgende farmacokinetische en farmacodynamische interactieonderzoeken werden uitgevoerd met A771726 (belangrijkste actieve metaboliet van leflunomide). Aangezien vergelijkbare geneesmiddeleninteracties niet uitgesloten kunnen worden voor leflunomide in de aanbevolen doses, moet rekening worden gehouden met de volgende onderzoeksresultaten en aanbevelingen bij patiënten die met leflunomide worden behandeld:

Effect op repaglinide (CYP2C8-substraat)

Er was sprake van een stijging van de gemiddelde C_{\max} en AUC van repaglinide (met respectievelijk 1,7 en 2,4 maal) na herhaalde doses met A771726, wat erop wijst dat A771726 *in vivo* een remmer is van CYP2C8. Daarom is het raadzaam patiënten die gelijktijdig door CYP2C8 gemetaboliseerde geneesmiddelen gebruiken, zoals repaglinide, paclitaxel, pioglitazon of rosiglitazon, te controleren aangezien zij mogelijk een hogere blootstelling hebben.

Effect op cafeïne (CYP1A2-substraat)

Herhaalde doses A771726 veroorzaakten een daling van de gemiddelde C_{\max} en AUC van cafeïne (CYP1A2-substraat) met respectievelijk 18% en 55%, wat erop wijst dat A771726 *in vivo* mogelijk een zwakke inductor is van CYP1A2. Daarom moeten geneesmiddelen die door CYP1A2 worden gemetaboliseerd (zoals duloxetine, alosetron, theofylline en tizanidine) tijdens de behandeling met voorzichtigheid worden gebruikt, aangezien gelijktijdig gebruik met leflunomide kan leiden tot een daling van de werkzaamheid van deze producten.

Effect op organische aniontransporter 3- (OAT3-) substraten

Er was sprake van een stijging van de gemiddelde C_{\max} en AUC van cefaclor (met respectievelijk 1,43 en 1,54 maal) na herhaalde doses A771726, wat erop wijst dat A771726 *in vivo* een remmer is van OAT3. Voorzichtigheid is derhalve geboden bij gelijktijdige toediening met substraten van OAT3, zoals cefaclor, benzylpenicilline, ciprofloxacin, indomethacine, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexaat en zidovudine.

Effect op BCRP (borstkankerresistentie-eiwit) en/of substraten van de organisch aniontransporterende polypeptiden B1 en B3 (OATP1B1/B3)

Er was sprake van een stijging van de gemiddelde C_{\max} en AUC van rosuvastatine (met respectievelijk 2,65 en 2,51 maal) na herhaalde doses A771726. Er was echter geen duidelijke impact van deze stijging in de blootstelling aan rosuvastatine in het plasma op de HMG-CoA-reductasewerking. Indien samen gebruikt, mag de dosis rosuvastatine niet hoger zijn dan 10 mg eenmaal daags. Voor andere substraten van BCRP (bijv. methotrexaat, toptotecan, sulfasalazine, daunorubicine, doxorubicine) en de OATP-familie met in de eerste plaats HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. simvastatine, atorvastatine, pravastatine, methotrexaat, nateglinide, repaglinide, rifampicine) geldt dat eveneens voorzichtigheid is geboden bij een gelijktijdige toediening. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van een te grote blootstelling aan de geneesmiddelen, en een verlaging van de dosis van deze geneesmiddelen dient te worden overwogen.

Effect op orale anticonceptiva (0,03 mg ethinylestradiol en 0,15 mg levonorgestrel)

Er was een stijging van de gemiddelde C_{\max} en AUC₀₋₂₄ van ethinylestradiol (met respectievelijk 1,58 en 1,54 maal), en van de C_{\max} en AUC₀₋₂₄ van levonorgestrel (met respectievelijk 1,33 en 1,41 maal) na herhaalde doses met A771726. Hoewel deze interactie naar verwachting geen negatieve invloed zal hebben op de werkzaamheid van orale anticonceptiva, moet toch goed worden nagedacht over het soort orale anticonceptiva dat wordt gebruikt.

Effect op warfarine (CYP2C9-substraat)

Herhaalde doses A771726 hadden geen effect op de farmacokinetiek van S-warfarine, wat erop wijst dat A771726 geen remmer of inductor van CYP2C9 is. Er werd echter een daling van 25% waargenomen in de piekwaarden van de internationaal genormaliseerde ratio (INR) bij gelijktijdige

toediening van A771726 en warfarine in vergelijking met alleen warfarine. Daarom is het raadzaam om bij gelijktijdige toediening van warfarine de INR nauwlettend op te volgen en te controleren.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De actieve metabooliet van leflunomide A771726 veroorzaakt waarschijnlijk ernstige aangeboren afwijkingen indien het wordt toegediend tijdens de zwangerschap. Leflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 2 jaar na de behandeling (zie “wachperiode” hieronder) of tot 11 dagen na de behandeling (zie verkorte “uitwasperiode” hieronder).

De patiënt dient het advies te krijgen dat zij, als de menstruatie te laat is of er een andere reden is om een zwangerschap te vermoeden, onmiddellijk contact moet opnemen met de arts voor een zwangerschapstest en indien deze positief is, moeten de arts en de patiënt het risico van de zwangerschap bespreken. Het is mogelijk dat het snel omlaag brengen van de actieve metabooliet in het bloed door het instellen van een eliminatieprocedure zoals hieronder beschreven zodra de menstruatie verlaat is, het door leflunomide veroorzaakte risico voor de foetus kan verlagen.

In een klein prospectief onderzoek bij vrouwen (n=64) die per ongeluk zwanger werden terwijl ze gedurende maximaal 3 weken na de bevruchting leflunomide hadden ingenomen en die een eliminatieprocedure ondergingen, werden geen significante verschillen ($p=0,13$) in het totale percentage majeure structurele afwijkingen (5,4%) waargenomen in vergelijking met elk van de twee vergelijkingsgroepen (4,2% in de op ziekte gematchte groep [n=108] en 4,2% bij gezonde zwangere vrouwen [n=78])

Voor vrouwen die met leflunomide worden behandeld en die zwanger willen worden, wordt één van de volgende procedures aanbevolen om zeker te stellen dat de foetus niet wordt blootgesteld aan toxische concentraties A771726 (streefconcentratie lager dan 0,02 mg/l):

Wachttijd

De verwachting is dat de A771726-plasmaspiegels gedurende een langere periode boven 0,02 mg/l kunnen liggen. De concentratie zal naar verwachting ongeveer 2 jaar na stopzetting van de behandeling met leflunomide afnemen tot onder 0,02 mg/l.

Na een wachttijd van 2 jaar, wordt de A771726-plasmaconcentratie voor het eerst gemeten. Daarna dient de A771726-plasmaconcentratie opnieuw te worden bepaald na een interval van ten minste 14 dagen. Als beide plasmaconcentraties lager dan 0,02 mg/l zijn, wordt er geen teratogeen risico verwacht.

Voor meer informatie over de steekproeven, kunt u contact opnemen met de vergunninghouder of de lokale vertegenwoordiger (zie rubriek 7).

Uitwasprocedure

Nadat de behandeling met leflunomide is gestaakt:

- wordt gedurende 11 dagen driemaal daags 8 g colestyramine ingenomen,
- of wordt als alternatief gedurende 11 dagen viermaal daags 50 g actieve kool in poedervorm ingenomen.

Echter, voor elke uitwasprocedure is bevestiging nodig door middel van twee aparte tests met een tussenperiode van ten minste 14 dagen en een wachttijd van anderhalve maand tussen het eerste voorkomen van een plasmaconcentratie lager dan 0,02 mg/l en de bevruchting.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient te worden verteld dat een wachttijd van 2 jaar na stopzetting van de behandeling noodzakelijk is voordat zij zwanger mogen worden. Als een wachttijd tot ongeveer 2 jaar met gebruik van betrouwbare anticonceptie als niet haalbaar wordt beschouwd, kan het profylactisch instellen van een uitwasprocedure raadzaam zijn.

Zowel colestyramine als actieve kool in poedervorm kunnen de absorptie van oestrogenen en progestagenen zodanig beïnvloeden dat betrouwbare anticonceptie met orale anticonceptiva niet gegarandeerd is tijdens de uitwasperiode met colestyramine of actieve kool in poedervorm. Het gebruik van alternatieve anticonceptiemethoden wordt aangeraden.

Borstvoeding

Uit dieronderzoeken blijkt dat leflunomide of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Vrouwen die borstvoeding geven mogen daarom niet met leflunomide worden behandeld.

Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren hebben geen effecten aangetoond op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid, maar er zijn bijwerkingen op de mannelijke reproductieve organen waargenomen in onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering (zie rubriek 5.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

In geval van bijwerkingen zoals duizeligheid kan het vermogen van de patiënt om zich te concentreren en adequaat te reageren, verminderd zijn. In dergelijke gevallen dienen patiënten af te zien van het besturen van een voertuig en het bedienen van machines.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die gerapporteerd werden bij leflunomide zijn: lichte bloeddrukstijging, leukopenie, paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid, diarree, misselijkheid, braken, stoornissen van het mondslijmvlies (bijv. afteuze stomatitis, mondulceratie), buikpijn, toegenomen haarverlies, eczeem, huiduitslag (inclusief maculo-papulaire rash), pruritus, droge huid, tenosynovitis, CPK verhoogd, anorexie, gewichtsverlies (gewoonlijk onbeduidend), asthenie, lichte allergische reacties en stijging van de leverparameters (transaminasen (in het bijzonder ALAT), minder vaak gamma-GT, alkalisch fosfatase, bilirubine).

De frequenties zijn gedefinieerd als:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: ernstige infecties, waaronder sepsis met mogelijk fatale afloop

Zoals andere immunosuppressieve geneesmiddelen kan leflunomide de gevoeligheid voor infecties, waaronder opportunistische infecties, verhogen (zie ook rubriek 4.4). Bijgevolg kan de totale incidentie van infecties toenemen (in het bijzonder rhinitis, bronchitis en pneumonie).

Neoplasma benigna, maligna en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Het risico op maligniteiten, in het bijzonder lymfoproliferatieve stoornissen, neemt toe bij gebruik van sommige immunosuppressieve geneesmiddelen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: leukopenie (leukocyten > 2 g/l)

Soms: anemie, lichte trombocytopenie (bloedplaatjes < 100 g/l)

Zelden: pancytopenie (waarschijnlijk door een antiproliferatief mechanisme), leukopenie (leukocyten <2 g/l), eosinofilie
Zeer zelden: agranulocytose

Recentelijk, gelijktijdig of achtereenvolgend gebruik van mogelijk myelotoxische geneesmiddelen kan gerelateerd zijn aan een hoger risico op hematologische effecten.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: lichte allergische reacties

Zeer zelden: ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties, vasculitis waaronder necrotiserende cutane vasculitis

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: CPK verhoogd

Soms: hypokaliëmie, hyperlipidemie, hypofosfatemie

Zelden: LDH verhoogd

Niet bekend: hypo-urikemie

Psychische stoornissen

Soms: angst

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid, perifere neuropathie

Hartaandoeningen

Vaak: lichte stijging van de bloeddruk

Zelden: ernstige stijging van de bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: interstitiële longaandoening (inclusief interstitiële pneumonitis), die fataal kan zijn

Niet bekend: pulmonale hypertensie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: colitis, waaronder microscopische colitis zoals lymfocytische colitis, collagene colitis, diarree, misselijkheid, braken, aandoeningen van het mondslimvlies (bijv. afteuze stomatitis, mondulceratie), buikpijn

Soms: smaakstoornissen

Zeer zelden: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Vaak: stijging van leverparameters (transaminases [met name ALAT], minder vaak gamma-GT, alkalische fosfatase en bilirubine)

Zelden: hepatitis, geelzucht/cholestase

Zeer zelden: ernstig leverletsel zoals leverfalen en acute levernecrose die fataal kan zijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: toegenomen haaruitval, eczeem, huiduitslag (waaronder maculopapulaire uitslag), pruritus, droge huid

Soms: urticaria

Zeer zelden: toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme

Niet bekend: cutane lupus erythematosus, pustulaire psoriasis of verergering van psoriasis, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), huidulcus

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Vaak: tenosynovitis

Soms: peesruptuur

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: nierfalen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: marginale (reversibele) afnamen in zaadcelconcentratie, totaal aantal zaadcellen en snel progressieve motiliteit

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: anorexie, gewichtsverlies (gewoonlijk onbeduidend), asthenie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

Symptomen

Er zijn meldingen van chronische overdosering bij patiënten die leflunomide gebruikten in dagelijkse doses die tot vijf maal hoger waren dan de aanbevolen dagelijkse dosering en meldingen van acute overdosering bij volwassenen en kinderen. Bij de meeste meldingen van overdosering werden er geen bijwerkingen gemeld. Bijwerkingen, die overeenkwamen met het veiligheidsprofiel voor leflunomide, waren: buikpijn, misselijkheid, diarree, verhoogde leverenzymen, anemie, leukopenie, pruritus en huiduitslag.

Behandeling

In geval van een overdosering of toxiciteit wordt colestyramine of actieve kool aanbevolen om de eliminatie te versnellen. Colestyramine dat in een dosering van 8 g driemaal daags gedurende 24 uur oraal werd toegediend aan drie gezonde vrijwilligers veroorzaakte een daling van de plasmaspiegels van A771726 van circa 40% in 24 uur en van 49% tot 65% in 48 uur.

Toediening van actieve kool (poeder waarvan een suspensie werd bereid) per os of via een maagsonde (gedurende 24 uur elke 6 uur 50 g) bleek de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet A771726 te verlagen met 37% in 24 uur en met 48% in 48 uur.

Deze uitwasprocedures kunnen worden herhaald indien dit klinisch nodig wordt geacht.

Onderzoeken met zowel hemodialyse als CAPD (continue ambulante peritoneale dialyse) tonen aan dat A771726, de belangrijkste metaboliet van leflunomide, niet dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA13.

Humane farmacologie

Leflunomide is een DMARD (disease-modifying anti-rheumatic agent) met antiproliferatieve eigenschappen.

Farmacologie bij dieren

Leflunomide is in diermodellen werkzaam tegen artritis alsook tegen andere auto-immuunziekten en bij transplantatie, voornamelijk als het wordt toegediend tijdens de sensibiliseringsfase. Het heeft immunomodulerende/immunosuppressieve kenmerken, werkt als een antiproliferatief middel en vertoont ontstekingsremmende eigenschappen. Leflunomide heeft het beste beschermende effect in

diermodellen met auto-immuunziekten wanneer het gegeven wordt in de vroege fase van de ziekteprogressie.

Leflunomide wordt *in vivo* snel en bijna volledig gemetaboliseerd tot A771726, dat *in vitro* werkzaam is en als verantwoordelijk wordt beschouwd voor het therapeutisch effect.

Werkingsmechanisme

A771726, de actieve metaboliet van leflunomide, remt het menselijke enzym dihydro-orotaat dehydrogenase (DHODH) en vertoont antiproliferatieve activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis

De werkzaamheid van leflunomide bij de behandeling van reumatoïde artritis werd aangetoond in vier gecontroleerde onderzoeken (1 in fase II en 3 in fase III). In het fase II-onderzoek, studie YU203, werden 402 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd naar placebo (n=102), leflunomide 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) of 25 mg/dag (n=104). De behandelingsduur was 6 maanden.

Alle leflunomide-patiënten in de fase III-onderzoeken gebruikten een startdosering van 100 mg gedurende 3 dagen.

In studie MN301 werden 358 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd naar leflunomide 20 mg/dag (n=133), sulfasalazine 2 g/dag (n=133) of placebo (n=92). De behandelingsduur was 6 maanden. Studie MN303 was een optionele geblindeerde continuering van 6 maanden van MN301 zonder de placebo-arm, resulterend in een vergelijking van leflunomide met sulfasalazine gedurende 12 maanden.

In studie MN302 werden 999 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd naar leflunomide 20 mg/dag (n=501) of methotrexaat 7,5 mg/week oplopend naar 15 mg/week (n=498). Aanvulling met folaat was optioneel en werd slechts bij 10% van de patiënten gebruikt. De behandelingsduur was 12 maanden.

In studie US301 werden 482 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd naar leflunomide 20 mg/dag (n=182), methotrexaat 7,5 mg/week oplopend naar 15 mg/week (n=182) of placebo (n=118). Alle patiënten kregen tweemaal daags 1 mg folaat. De behandelingsduur was 12 maanden.

Leflunomide was, met een dagelijkse dosis van ten minste 10 mg (10 tot 25 mg in studie YU203, 20 mg in studies MN301 en US301), statistisch significant superieur aan placebo in het verminderen van de tekenen en symptomen van reumatoïde artritis in alle drie de placebogecontroleerde onderzoeken. De ACR- (American College of Rheumatology) responspercentages in studie YU203 waren 27,7% voor placebo, 31,9% voor 5 mg, 50,5% voor 10 mg en 54,5% voor 25 mg/dag. In de fase III-onderzoeken waren de ACR-responspercentages voor leflunomide 20 mg/dag versus placebo 54,6% versus 28,6% (studie MN301) en 49,4% versus 26,3% (studie US301). Na 12 maanden actieve behandeling waren de ACR-responspercentages bij patiënten die leflunomide gebruikten 52,3% (studies MN301/303), 50,5% (studie MN302) en 49,4% (studie US301) vergeleken met 53,8% (studies MN301/303) bij patiënten die sulfasalazine gebruikten, en 64,8% (studie MN302) en 43,9% (studie US301) bij patiënten die methotrexaat gebruikten. In studie MN302 was leflunomide significant minder werkzaam dan methotrexaat. Desalniettemin werden in studie US301 geen significante verschillen in de primaire werkzaamheidsparameters gezien tussen leflunomide en methotrexaat. Er werd geen verschil waargenomen tussen leflunomide en sulfasalazine (studie MN301). Het effect van de leflunomidebehandeling was duidelijk na 1 maand, stabiliseerde na 3 tot 6 maanden en bleef behouden gedurende de gehele behandeling.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde non-inferioriteitsstudie met parallele groepen werd de relatieve werkzaamheid van twee verschillende dagelijkse onderhoudsdoseringen leflunomide, 10 en 20 mg, met elkaar vergeleken. Uit de resultaten kan geconcludeerd worden dat de werkzaamheidsresultaten van de onderhoudsdosering van 20 mg beter waren, maar dat de veiligheidsresultaten in het voordeel van de dagelijkse onderhoudsdosering van 10 mg uitvielen.

Pediatrische patiënten

Leflunomide werd onderzocht in een enkelvoudig, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek bij 94 patiënten (47 per arm) met polyarticulaire juveniele reumatoïde

artritis. De patiënten waren 3-17 jaar oud met actieve polyarticulaire JRA. Er werd geen rekening gehouden met het type beginoorzaak en of patiënten al eerder met methotrexaat of leflunomide waren behandeld. In dit onderzoek werden de oplaaddosis en onderhoudsdosis leflunomide gebaseerd op drie gewichtscategorieën: <20 kg, 20-40 kg, en >40 kg. Na 16 weken behandeling was het verschil in responspercentage statistisch significant in het voordeel van methotrexaat voor de JRA Definition of Improvement (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Bij responders hield dit effect gedurende 48 weken aan (zie rubriek 4.2). Het patroon van bijwerkingen van leflunomide en methotrexaat lijkt vergelijkbaar te zijn, maar de dosering die werd gebruikt bij lichtere patiënten resulteerde in een relatief lage blootstelling (zie rubriek 5.2). Op basis van deze gegevens kan geen werkzame en veilige dosisaanbeveling worden gedaan.

Artritis psoriatica

De werkzaamheid van leflunomide is aangetoond in een gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde studie 3L01 bij 188 patiënten met artritis psoriatica die werden behandeld met 20 mg/dag. De behandelingsduur was 6 maanden.

Leflunomide 20 mg/dag was significant superieur aan placebo in het reduceren van de symptomen van artritis bij patiënten met artritis psoriatica: het aantal PsARC- (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) responders bedroeg 59% in de leflunomide-groep en 29,7% in de placebogroep na 6 maanden ($p<0,0001$). Het effect van leflunomide op de functieverbetering en op de reductie van huidlaesies was bescheiden.

Postmarketingstudies

Een gerandomiseerde studie evalueerde het responspercentage van de klinische werkzaamheid bij DMARD-naïeve patiënten ($n=121$) met beginnende RA die 20 mg of 100 mg leflunomide kregen in twee parallelle groepen gedurende de initiële dubbelblinde periode van drie dagen. De initiële periode werd gevolgd door een open-label onderhoudsperiode van drie maanden waarin beide groepen leflunomide 20 mg per dag kregen. Er werd geen incrementeel algeheel voordeel waargenomen in de bestudeerde populatie bij gebruik van een schema met oplaaddosis. De veiligheidsgegevens die in beide behandelingsgroepen werden verkregen, stemden overeen met het bekende veiligheidsprofiel van leflunomide; de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen en verhoogde leverenzymen was doorgaans hoger bij de patiënten die de oplaaddosis van 100 mg leflunomide hadden gekregen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Leflunomide wordt in de darmwand en de lever snel omgezet in de actieve metaboliet A771726 door het first-pass-effect ("ring opening"). In een studie met radioactief gemerkt (^{14}C)-leflunomide bij drie gezonde vrijwilligers werd geen onveranderd leflunomide gedetecteerd in plasma, urine of feces. In andere studies werden echter zelden onveranderde-leflunomidespiegels in het plasma aangetroffen in het ng/ml-bereik. De enige radioactief gemerkte metaboliet die in plasma werd aangetoond was A771726. Deze metaboliet is in wezen verantwoordelijk voor alle in-vivoactiviteit van leflunomide.

Absorptie

Uitscheidingsgegevens uit de (^{14}C)-studie duiden erop dat ten minste 82 tot 95% van de dosis wordt geabsorbeerd. De tijd om de piekplasmaconcentraties van A771726 te bereiken is zeer variabel; piekplasmaspiegels kunnen optreden tussen 1 uur en 24 uur na eenmalige toediening. Leflunomide kan met voedsel worden ingenomen, aangezien de mate van absorptie vergelijkbaar is ongeacht of het met voedsel of in nuchtere toestand wordt ingenomen. Als gevolg van de zeer lange halfwaardetijd van A771726 (ongeveer 2 weken), werd in klinische studies een oplaaddosis van 100 mg gedurende 3 dagen gebruikt om ervoor te zorgen dat de steady-state-spiegels van A771726 snel werden bereikt. Zonder oplaaddosis zou het naar schatting bijna 2 maanden duren om de steady-state-plasmaconcentraties te bereiken. In studies met meervoudige doses bij patiënten met reumatoïde artritis waren de farmacokinetische parameters van A771726 lineair over het doseringsgebied van 5 tot 25 mg. In deze studies vertoonde het klinische effect een nauwe relatie met de plasmaconcentratie van A771726 en met de dagdosering leflunomide. Bij een dosering van 20 mg/dag is de gemiddelde plasmaconcentratie van A771726 in steady state ongeveer 35 $\mu\text{g/ml}$. In de steady-state-situatie stijgen de plasmaspiegels tot ongeveer het 33 tot 35-voudige ten opzichte van de enkelvoudige dosering.

Distributie

In humaan plasma wordt A771726 in grote mate gebonden aan eiwit (albumine). De niet-gebonden fractie van A771726 is ongeveer 0,62%. De binding van A771726 is lineair in het therapeutisch concentratiebereik. De binding van A771726 schijnt licht verminderd en variabler te zijn in plasma van patiënten met reumatoïde artritis of chronisch nierfalen. De hoge eiwitbinding van A771726 kan tot verdringing van andere geneesmiddelen met een hoge eiwitbinding leiden. In-vitro-interactiestudies naar plasma-eiwitbinding met warfarine bij klinisch relevante concentraties toonden echter geen interactie aan. Vergelijkbare studies toonden aan dat ibuprofen en diclofenac A771726 niet verdrongen, terwijl de niet-gebonden fractie van A771726 2 tot 3 maal verhoogd was in de aanwezigheid van tolbutamide. A771726 verdrong ibuprofen, diclofenac en tolbutamide, maar de niet-gebonden fractie van deze geneesmiddelen werd slechts met 10% tot 50% verhoogd. Er zijn geen aanwijzingen dat deze effecten klinisch relevant zijn. In overeenstemming met de hoge eiwitbinding heeft A771726 een laag schijnbaar verdelingsvolume (ongeveer 11 liter). Er is geen preferentiële opname in de erythrocyten.

Biotransformatie

Leflunomide wordt gemetaboliseerd tot één primaire metaboliet (A771726) en een groot aantal kleinere metabolieten waaronder TFMA (4-trifluoromethylaniline). De metabole biotransformatie van leflunomide tot A771726 en het daarop volgende metabolisme van A771726 worden niet door één enkel enzym bepaald en blijken plaats te vinden in de microsomale en cytosol-celfracties. Interactiestudies met cimetidine (een niet-specifieke remmer van cytochroom P450) en rifampicine (een niet-specifieke inductor van cytochroom P450) duiden erop dat CYP-enzymen *in vivo* slechts in beperkte mate betrokken zijn bij het metabolisme van leflunomide.

Eliminatie

De eliminatie van A771726 verloopt langzaam en wordt gekenmerkt door een schijnbare klaring van 31 ml/uur. De eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten is ongeveer 2 weken. Na toediening van een dosis radioactief gemerkt leflunomide, werd de radioactiviteit gelijkelijk uitgescheiden in de feces, waarschijnlijk door uitscheiding via de gal, en in de urine. A771726 kon 36 dagen na een enkelvoudige toediening nog in de urine en in de feces worden aangetoond. De voornaamste metabolieten in de urine waren glucuronideproducten afgeleid van leflunomide (voornamelijk in de monsters van 0 tot 24 uur) en een oxanylzuurderivaat van A771726. De voornaamste component in de feces was A771726.

Bij de mens is aangetoond dat toediening van een orale suspensie van actieve kool in poedervorm of colestyramine leidt tot een snelle en significante stijging van de mate van eliminatie van A771726 en een verlaging van de plasmaconcentraties (zie rubriek 4.9). Dit wordt toegeschreven aan een gastro-intestinaal dialysemechanisme en/of een onderbreking van de enterohepatische kringloop.

Nierinsufficiëntie

Leflunomide werd als enkelvoudige orale dosis van 100 mg toegediend aan drie hemodialysepatiënten en aan drie patiënten die met continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) werden behandeld. De farmacokinetiek van A771726 bij CAPD-patiënten was gelijk aan die bij gezonde vrijwilligers. Een snellere klaring van A771726 werd waargenomen bij hemodialysepatiënten, die echter niet werd veroorzaakt door extractie van het geneesmiddel in het dialysaat.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de behandeling van patiënten met leverinsufficiëntie. De actieve metaboliet A771726 is in hoge mate eiwitgebonden en wordt geklaard door omzetting in de lever en secretie via de gal. Deze processen kunnen door leverinsufficiëntie worden beïnvloed.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van A771726 na orale toediening van leflunomide is onderzocht bij 73 pediatrische patiënten met polyarticulaire juveniele reumatoïde artritis (JRA) in de leeftijd van 3 tot 17 jaar. De resultaten van een populatie-farmacokinetische analyse van deze onderzoeken hebben aangetoond dat pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ≤ 40 kg een verminderde

systemische blootstelling aan A771726 hebben (gemeten met C_{ss}) in vergelijking met volwassen patiënten met reumatoïde artritis (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Farmacokinetische gegevens bij ouderen (>65 jaar) zijn beperkt, maar komen overeen met die bij jongvolwassenen.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Leflunomide, oraal en intraperitoneaal toegediend, is onderzocht in onderzoeken naar acute toxiciteit bij muizen en ratten. Herhaalde orale toediening van leflunomide aan muizen gedurende maximaal 3 maanden, ratten en honden gedurende maximaal 6 maanden en aan apen gedurende maximaal 1 maand toonde aan dat de voornaamste doelorganen voor toxiciteit het beenmerg, het bloed, het maagdarmkanaal, de huid, de milt, de thymus en de lymfeklieren zijn. De voornaamste effecten waren anemie, leukopenie, verminderde aantallen bloedplaatjes en panmyelopathie en deze effecten vormen een weerspiegeling van het basale werkingsmechanisme van de verbinding (remming van de DNA-synthese). Bij ratten en honden werden Heinz-lichaampjes en /of Howell-Jolly-lichaampjes gevonden. Andere effecten die werden aangetroffen op het hart, de lever, de cornea en de luchtwegen konden verklaard worden als infecties als gevolg van de immunosuppressie. Toxiciteit bij dieren werd aangetroffen bij doses die gelijk waren aan de therapeutische doses bij de mens.

Leflunomide was niet mutageen. De minder belangrijke metaboliet TFMA (4-trifluormethylaniline) veroorzaakte *in vitro* echter clastogeniciteit en puntmutaties, terwijl er onvoldoende informatie beschikbaar was over het vermogen om dit effect ook *in vivo* uit te oefenen.

Tijdens een twee jaar durende carcinogeniteitsstudie bij ratten vertoonde leflunomide geen carcinogeen potentieel. In een carcinogeniteitsstudie bij muizen was sprake van een verhoogde incidentie van maligne lymfomen bij de mannelijke dieren uit de groep die de hoogste dosering kreeg, hetgeen werd toegeschreven aan de immunosuppressieve werking van leflunomide. Bij vrouwelijke muizen werd een verhoogde incidentie van dosisafhankelijke bronchiolo-alveolaire adenomen en longcarcinomen geconstateerd. De betekenis van de bevindingen bij muizen in relatie tot het klinisch gebruik van leflunomide bij de mens is niet bekend.

Leflunomide was niet antigeen in diermodellen.

Leflunomide was embryotoxisch en teratogeen bij ratten en konijnen bij doseringen binnen het therapeutisch bereik bij de mens en had negatieve effecten op de mannelijke voortplantingsorganen in toxiciteitsstudies met herhaalde doseringen. De fertiliteit werd niet verminderd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Gepregelatineerd zetmeel (maïszetmeel)
Natriumcrosarmellose
Watervrij colloïdaal silicium
Talk
Magnesiumstearaat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na opening voor HDPE flesverpakking: 100 dagen

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Blister van OPA/Alu/PVC en aluminium afsluitfolie.
Verpakkingsgrootten: 30 en 100 tabletten.

Witte, ondoorzichtige hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) fles voorzien van een sluiting die moeilijk door kinderen te openen is (polypropyleen) met folie.
Verpakkingsgrootten: 30 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tillomed Pharma GmbH,
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld,
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

| | |
|---------------------------------------|------------|
| Leflunomide Tillomed 10 mg, tabletten | RVG 124360 |
| Leflunomide Tillomed 20 mg, tabletten | RVG 124361 |

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 26 oktober 2022