1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arava 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg leflunomide.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat 72 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gelig tot oker driehoekige filmomhulde tablet, opdruk met ZBO op één zijde

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Leflunomide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met

- Actieve reumatoïde artritis als een "disease antirheumatic modifying drug" (DMARD),
- Actieve artritis psoriatica

Recente of gelijktijdige behandeling met hepatotoxische of hematotoxische DMARDs (b.v. methotrexaat) kan leiden tot een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen. Derhalve dient het starten met een leflunomidebehandeling zorgvuldig te worden overwogen met betrekking tot baten/risicoverhouding.

Daarnaast kan het overschakelen van leflunomide op een andere DMARD zonder de wash-out procedure te volgen (zie rubriek 4.4) mogelijk leiden tot additieve risico's op bijwerkingen zelfs gedurende lange tijd na het overschakelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient ingesteld en gecontroleerd te worden door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van reumatoïde artritis en artritis psoriatica.

Alanine aminotransferase (ALT) of serum glutamopyruvaattransferase (SGPT) en het complete bloedbeeld (waaronder leukocyten differentiatie en het aantal trombocyten) moeten gelijktijdig gecontroleerd worden en met dezelfde frequentie:

- vóór het starten van de behandeling met leflunomide
- elke twee weken, gedurende de eerste zes maanden van de behandeling
- 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 per dag 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 per dag afhankelijk van de ernst (activiteit) van de ziekte.

- Bij artritis psoriatica: de behandeling met leflunomide wordt gestart met een oplaaddosis van 100 mg eenmaal per dag gedurende 3 dagen.

De aanbevolen onderhoudsdosis is leflunomide 20 mg eenmaal per dag (zie rubriek 5.1).

Het therapeutische effect begint gewoonlijk na 4 tot 6 weken en na 4 tot 6 maanden.

Er wordt geen dosisaanpassing aangeraden bij patiënten met milde nierinsufficiëntie.

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is geen aanpassing van de dosering nodig.

Pediatrische patiënten
Arava wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij juveniele reumatoïde artritis (JRA) (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Arava tabletten zijn voor oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel worden ingenomen met voldoende vloeistof. De mate van absorptie van leflunomide wordt niet beïnvloed als het met voedsel wordt ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid (met name bij een eerder Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse of erythema multiforme) voor de werkzame stof voor de belangrijkste werkzame metaboliet teriflunomide of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Patiënten met leverinsufficiëntie.

- Patiënten met een ernstige mate van immunodeficiëntie, b.v. AIDS.

- Patiënten met een ernstig verminderde beenmergfunctie of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie als gevolg van 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 is in deze patiëntengroep.

- Patiënten met een ernstige hypoproteïnemie, b.v. bij nefrotisch syndroom.

- Zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptie toepassen gedurende de behandeling met leflunomide en daarna, zolang de plasmaspiegels van de actieve metaboliet boven de 0,02 mg/l zijn (zie rubriek 4.6). Zwangerschap dient te worden uitgesloten voordat de behandeling met leflunomide wordt gestart.

- Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6.)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdige toediening van hepatotoxische of hematotoxische DMARDs (b.v. methotrexaat) wordt niet aangeraden.

De actieve metaboliet van leflunomide, A771726, heeft een lange halfwaardetijd van doorgaans 1 tot 4 weken. Ernstige bijwerkingen kunnen voorkomen (b.v. hepatotoxiciteit, hematotoxiciteit of allergische reacties, zie hieronder) zelfs als de behandeling met leflunomide is gestaakt. Daarom moet bij dergelijke toxiciteit of als A771726 om één of andere reden snel uit het organisme dient te worden geklaard, de washout-procedure worden gevolgd. De procedure kan herhaald worden indien dit klinisch nodig wordt geacht.

Voor washout-procedures 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 gerapporteerd. De meeste van deze gevallen traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. In veel gevallen was er sprake van comedicatie met andere hepatotoxische geneesmiddelen. Het wordt echter noodzakelijk geacht de aanbevelingen voor controle strikt te volgen.

ALT (SGPT) moet voor het starten van de behandeling met leflunomide worden gecontroleerd en met dezelfde frequentie als de bepaling van het complete bloedbeeld (elke 2 weken) gedurende de eerste zes maanden van de behandeling en daarna iedere 8 weken.

Bij ALT (SGPT) verhogingen van twee- tot driemaal de bovengrens van de normaalwaarden, kan een dosisverlaging van 20 mg naar 10 mg overwogen worden en moet een wekelijkse controle uitgevoerd worden. Als ALT (SGPT) verhogingen van meer dan tweemaal de bovengrens van de normaalwaarden aanhouden of als ALT waarden hoger dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarden zijn, moet met leflunomide worden gestopt en een wash-out procedure worden gestart. Het wordt aangeraden om leverenzymen te blijven controleren na het staken van leflunomidebehandeling totdat leverenzymspiegels zijn genormaliseerd.

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

Aangezien de actieve metaboliet van leflunomide, A771726, een hoge eiwitbinding heeft en uitgescheiden wordt via hepatische omzetting en uitscheiding via de gal, is het te verwachten dat de plasmaspiegels van A771726 verhoogd zijn in patiënten met hypoproteïnemie of leverinsufficiëntie. Arava is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige hypoproteïnemie of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Hematologische reacties

Tegelijkertijd met ALT, moet een bepaling van het complete bloedbeeld (waaronder het aantal leukocyten, leukocytendifferentiatie en het aantal trombocyten) uitgevoerd worden voor het starten van de leflunomidebehandeling alsook iedere 2 weken gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling en iedere 8 weken daarna.
Bij patiënten met een reeds bestaande anemie, leukopenie en/of trombocytopenie alsook bij patiënten met een verminderde beenmergwerking of diegene met kans op beenmergsuppressies, is het risico van het optreden van hematologische effecten verhoogd. Als dergelijke effecten zich voordoen, dient een wash-out (zie hierboven) om de plasmaspiegels van A771726 te verlagen, in overweging genomen te worden.

In het geval van ernstige hematologische reacties, waaronder pancytopenie, moet Arava en iedere andere beenmergremmende behandeling gestaakt worden en een leflunomide wash-out-procedure gestart worden.

Combinaties met andere behandelingen

Het gebruik van leflunomide in combinatie met antimalariamiddelen toegepast bij reumatische aandoeningen (b.v. chloroquine en hydroxychloroquine), intramusculaire of orale goudverbindingen, D-penicillamine, azathioprine en andere immunosuppressieve middelen waaronder TNF-remmers werd tot nu toe onvoldoende bestudeerd in gerandomiseerde studies
(met uitzondering van methotrexaat, zie rubriek 4.5. Het risico dat gepaard gaat met een combinatietherapie met name bij langdurige behandeling is onbekend. Omdat een dergelijke behandeling kan leiden tot additieve of zelfs synergistische toxiciteit (zoals hepato- of hematotoxiciteit), wordt combinatie met een andere DMARD (b.v. methotrexaat) niet aangeraden.

Een gelijktijdige toediening van teriflunomide met leflunomide wordt niet aanbevolen, aangezien leflunomide de uitgangsverbinding van teriflunomide is.

Overschakelen op andere behandelingen

Aangezien leflunomide lang in het lichaam aanwezig blijft, kan het overschakelen op een andere DMARD (b.v. methotrexaat) zonder een wash-out procedure uit te voeren (zie hieronder) mogelijk leiden tot additieve risico's zelfs gedurende een lange tijd na het overschakelen (d.i. een kinetische interactie, orgaantoxiciteit).

Evenzo kan een recente behandeling met hepatotoxische of hematotoxische geneesmiddelen (b.v. methotrexaat) leiden tot meer bijwerkingen. Derhalve dient het starten met een leflunomidebehandeling zorgvuldig te worden overwogen met betrekking de baten/risicoverhouding en wordt zorgvuldiger contoleren 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 geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gerapporteerd bij patiënten die met leflunomide behandeld werden. Zodra er huid en/of mucosale reacties gezien worden die deze ernstige reacties doen vermoeden, moet Arava en alle andere mogelijk gerelateerde behandeling gestaakt worden en onmiddellijk een leflunomide wash-out-procedure gestart worden. Een volledige wash-out-procedure is dan essentieel. In dergelijke gevallen is hernieuwde blootstelling aan leflunomide gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Hemofagocytaire lymfohistiocytose (HLH) / macrofaag activatiesyndroom (MAS):

Hemofagocytaire lymfohistiocytose (HLH), waaronder macrofaag activatiesyndroom (MAS), is gerapporteerd bij patiënten behandeld met leflunomide.

Hoewel zeldzaam, kan met leflunomide gepaard gaande geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) gecompliceerd worden door HLH of MAS. Gevallen van HLH/MAS zijn ook gerapporteerd onafhankelijk van DRESS.

HLH/MAS is een ernstige en potentieel levensbedreigende hyperinflammatoire aandoening. Klinische kenmerken kunnen omvatten: aanhoudende koorts, huid uitslag, neurologische symptomen, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie, cytopenieën, sterk verhoogd serum ferritine, hypertriglyceridemie en afwijkingen van de leverfunctie en stolling.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen die met HLH/MAS gepaard gaan en geadviseerd te worden om onmiddellijk medische hulp te zoeken indien dergelijke symptomen optreden tijdens de behandeling met leflunomide.

Indien patiënten een van deze aandoeningen ontwikkelen, dient de behandeling met leflunomide te worden gestaakt en een versnelde geneesmiddeleliminatieprocedure te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4). Vroege herkenning en snelle behandeling zijn belangrijk om de uitkomsten te verbeteren.

Pustulaire psoriasis en verergering van psoriasis werden gerapporteerd na behandeling met leflunomide.
Het stoppen van de behandeling kan overwogen worden rekening houdend met het ziektebeeld van de patiënt en diens voorgeschiedenis.

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.

Verminderde wondgenezing na een operatie kan optreden bij patiënten tijdens de behandeling met leflunomide. Op basis van een individuele beoordeling kan worden overwogen om de behandeling met leflunomide te onderbreken in de perichirurgische periode en een washout-procedure toe te passen zoals hieronder beschreven. In geval van onderbreking moet de beslissing om leflunomide te hervatten gebaseerd zijn op de klinische beoordeling van toereikende wondgenezing.

Infecties

Het is bekend dat geneesmiddelen die immunosuppressieve eigenschappen bezitten zoals leflunomide een patiënt vatbaarder kunnen maken voor infecties, waaronderwaaronder opportunistische infecties. Infecties kunnen ernstiger van aard zijn en derhalve een vroegtijdige en grondige behandeling vereisen. Indien er ernstige infecties optreden die niet onder controle zijn, kan het noodzakelijk zijn om leflunomidebehandeling te onderbreken en een wash-out procedure toe te dienen zoals hieronder beschreven wordt.

Zeldzame gevallen van Progressieve Multifocale Leukencefalopathie (PML) zijn gerapporteerd bij patiënten die naast andere immunosuppressiva leflunomide krijgen.

Voordat de behandeling wordt opgestart, moeten alle patiënten beoordeeld worden op actieve en inactieve ('latente') tuberculose, volgens de plaatselijke aanbevelingen. Dit kan het volgende omvatten: medische voorgeschiedenis, mogelijk vorig contact met tuberculose, en/of de aangewezen screenings zoals röntgenfoto's van de longen, tuberculinetest en/of een IGRA-test (interferon-gamma release assay), waar van toepassing. De voorschrijvers worden herinnerd aan het risico op vals-negatieve uitslagen van de tuberculinehuidtest, vooral bij patiënten die ernstig ziek of immuungecompromitteerd zijn. Patiënten met een voorgeschiedenis van tuberculose moeten nauwkeurig worden gevolgd omdat de infectie opnieuw geactiveerd kan worden.

Ademhalingsreacties

Interstitiële longaandoeningen alsook zeldzame gevallen van pulmonale hypertensie en pulmonale nodi zijn gemeld tijdens de behandeling met leflunomide (zie rubriek 4.8). Het risico op interstitiële longziekte en pulmonale hypertensie kan verhoogd zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van een interstitiële longaandoening.
Interstitiële longaandoening is een potentieel fatale aandoening, welke acuut kan optreden tijdens de behandeling. Pulmonale symptomen, zoals hoesten en dyspnoe, kunnen een reden zijn voor het staken van de behandeling en voor verder onderzoek, waar gepast.

Perifere neuropathie

Er werden gevallen van perifere neuropathie gemeld bij patiënten die Arava kregen. De meeste patiënten herstelden na stopzetting van Arava. Studieresultaten vertoonden echter een brede variabiliteit, d.w.z. bij sommige patiënten was de neuropathie volledig verdwenen en sommige patiënten hadden persisterende symptomen. Bij een leeftijd boven de 60 jaar kunnen gelijktijdige neurotoxische geneesmiddelen en diabetes het risico op perifere neuropathie verhogen. Als een patiënt perifere neuropathie ontwikkelt tijdens de behandeling met Arava, moet stopzetting van Arava en de uitvoering van een wash-out procedure overwogen worden (zie rubriek 4.4).

Colitis

Bij met leflunomide behandelde patiënten is melding gemaakt van colitis, waaronder microscopische colitis. Bij met leflunomide behandelde patiënten die zich met onverklaarde chronische diarree presenteren, dienen passende diagnostische procedures te worden uitgevoerd.

Bloeddruk

De bloeddruk moet worden gecontroleerd aan het begin van de leflunomidebehandeling en daarna periodiek.

Voortplanting (aanbevelingen voor mannen)

Mannelijke patiënten dienen zich bewust te zijn van mogelijke foetale toxiciteit die door de vader wordt overgebracht. Betrouwbare anticonceptie dient gedurende de behandeling met leflunomide gegarandeerd te zijn.
Er zijn geen specifieke gegevens over een verhoogd risico op foetale toxiciteit die door de vader wordt overgebracht. Er zijn echter geen speciale dierproeven gedaan om dit risico te onderzoeken. Om enig mogelijk risico te minimaliseren, dienen mannen die vader willen worden te overwegen het gebruik van leflunomide te staken en driemaal per dag 8 g colestyramine te nemen gedurende een periode van 11 dagen, of viermaal per dag 50 g actieve kool in poedervorm gedurende een periode van 11 dagen.

In beide gevallen wordt de A771726 plasma concentratie dan voor de eerste keer gemeten. Daarna dient de A771726 plasma concentratie opnieuw bepaald te worden na een tussenperiode van ten minste 14 dagen. Als beide plasma concentraties lager zijn dan 0,02 mg/l, en na een wachttijd van ten minste 3 maanden is het risico van foetale toxiciteit erg laag.

Washout-procedure

Colestyramine 8 g wordt 3 maal daags toegediend. Als alternatief kan 50 g actieve kool in poedervorm 4 maal daags worden toegediend. De duur van de volledige wash-out is doorgaans 11 dagen. De duur kan worden aangepast afhankelijk van klinische- of laboratorium-variabelen.

Lactose

Arava bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen met galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken

Interferentie bij de bepaling van geïoniseerde calciumgehaltes
Er kunnen ten onrechte geringere waarden van geïoniseerde calciumgehaltes worden gemeten bij patiënten die behandeld worden met leflunomide en/of teriflunomide (de actieve metaboliet van leflunomide), afhankelijk van het type analyseapparaat dat daarvoor wordt gebruikt (bv. bloedgasanalyseerder). 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 albumine-gecorrigeerde serumcalciumconcentratie te bepalen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is 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 wash-out periode (zie ook aanwijzingen voor de combinatie met andere behandelingen, rubriek 4.4). Daarom wordt aangeraden leverenzymen en hematologische parameters zorgvuldiger te controleren in de eerste fase na de overschakeling.

Methotrexaat

In een kleine studie (n=30) waarin leflunomide (10 tot 20 mg per dag) tezamen werd gebruikt met methotrexaat (10 tot 25 mg per week) werd een 2- tot 3-voudige verhoging van de leverenzymen waargenomen bij 5 van de 30 patiënten. Alle verhogingen verdwenen, twee bij voortzetting van het gebruik van beide geneesmiddelen en drie na het staken van leflunomide. Een meer dan 3-voudige verhoging werd waargenomen bij 5 andere patiënten. Deze verhogingen verdwenen ook allemaal, twee 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 aanbevolen. De lange halfwaardetijd van leflunomide dient in aanmerking te worden genomen wanneer toediening van een vaccin verkregen uit levende verzwakte micro-organismen na het stoppen met Arava wordt overwogen.

Warfarine en andere coumarine-anticoagulantia

Er zijn gevallen gemeld van een verlengde protrombinetijd, toen leflunomide en warfarine samen werden toegediend. Er werd een farmacodynamische interactie met warfarine vastgesteld met A771726 in een klinisch farmacologisch onderzoek (zie hierna). Daarom wordt aanbevolen de internationale genormaliseerde ratio (international normalised ratio, INR), wanneer warfarine of een ander coumarine-anticoagulans op hetzelfde moment wordt toegediend, nauwgezet te controleren.

NSAID's/Corticosteroïden

Indien de patiënt reeds met NSAID's en/of corticosteroïden wordt behandeld, dan mag deze behandeling worden voortgezet na leflunomide gestart te zijn.

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 uit 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 doseringen van rifampicine (een stof die cytochroom P450 niet-specifiek induceert) kregen, waren de maximale A771726-spiegels verhoogd met ongeveer 40%, terwijl de AUC niet significant was veranderd. Het mechanisme voor dit effect is onduidelijk.

Effect van leflunomide op andere geneesmiddelen:

Orale anticonceptiva

In een studie bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers waarbij leflunomide gelijktijdig werd gegeven met een driefasenpil die 30 µg ethinylestradiol bevat, werd geen vermindering van de anticonceptieve werking van de pil geconstateerd en waren de farmacokinetische parameters van A771726 binnen het voorspelde bereik. Met orale anticonceptiva werd er een farmacokinetische interactie waargenomen met A771726 (zie hierna).

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 een stijging van de gemiddelde C_{max} en AUC van repaglinide (met respectievelijk 1,7 en 2,4 maal) na herhaalde doses A771726, wat erop wijst dat A771726 een remmer is van CYP2C8 *in vivo*. Daarom wordt aanbevolen patiënten die gelijktijdig door CYP2C8 gemetaboliseerde geneesmiddelen, zoals repaglinide, paclitaxel, pioglitazon of rosiglitazon, innemen, te controleren aangezienze in grotere mate kunnen worden blootgesteld.

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 een zwakke inductor kan zijn van CYP1A2 *in vivo*. Daarom moeten geneesmiddelen die door CYP1A2 gemetaboliseerd worden (zoals duloxetine, alosetron, theofylline en tizanidine) met voorzichtigheid worden gebruikt tijdens de behandeling, aangezien dit kan leiden tot een daling van de werkzaamheid van deze producten.

Effect op substraten van organische aniontransporters 3 (OAT3)
Er was 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 een remmer is van OAT3 *in vivo*. Daarom is voorzichtigheid aanbevolen bij een gelijktijdige toediening met substraten van OAT3, zoals cefaclor, benzylpenicilline, ciprofloxacine, indomethacine, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexaat, zidovudine.

Effect op substraten van BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein* [borstkankerresistentie-eiwit]) en/of de organisch aniontransporterende polypeptide B1 en B3 (OATP1B1/B3)
Er was 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, topotecan, sulfasalazine, daunorubicine, doxorubicine) en de OATP-familie met in de eerste plaats HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. simvastatine, atorvastatine, pravastatine, methotrexaat, nateglinide, repaglinide, rifampicine) is ook voorzichtigheid geboden bij een gelijktijdige toediening. De patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van een te grote blootstelling aan de geneesmiddelen, en een daling van de dosis van deze geneesmiddelen moet 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 AUC_{0-24} van ethinylestradiol (met respectievelijk 1,58 en 1,54 maal), en van de C_{max} and AUC_{0-24} van levonorgestrel (met respectievelijk 1,33 en 1,41 maal) na herhaalde doses et A771726. Hoewel deze interactie naar verwachting geen negatieve invloed zal hebben op de werkzaamheid van orale anticonceptiva, moet toch goed worden nagedacht over de soort orale anticonceptiva die worden 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 met 25% waargenomen in de piekwaarden van de internationale genormaliseerde ratio (international normalised ratio, INR) toen A771726 samen met warfarine werd toegediend in vergelijking met enkel warfarine. Daarom moet de INR, als eveneens warfarine wordt toegediend, nauwgezet worden gecontroleerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De actieve metaboliet van leflunomide A771726 veroorzaakt waarschijnlijk ernstige aangeboren afwijkingen indien het wordt gebruikt tijdens de zwangerschap. Arava is gecontraindiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens en tot 2 jaar na de behandeling (zie “wachttijd” hieronder) of tot 11 dagen na behandeling (zie “wash-out procedure” hieronder).

De patiënt dient het advies te krijgen dat zij, als de menses te laat is of er een andere reden is 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 bloedspiegel van de actieve metaboliet, door de uitvoering van een eliminatieprocedure als hierna beschreven, meteen als de menses te laat is het risico voor de foetus door leflunomide kan verlagen.

In een kleine prospectieve studie 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 groep aangepast volgens ziekte [n=108] en 4,2% bij gezonde zwangere vrouwen [n=78]).

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

Wachttijd

A771726 plasma spiegels kunnen boven 0,02 mg/l zijn voor een langere periode. De concentratie neemt naar verwachting af tot onder 0,02 mg/l ongeveer 2 jaar na het stoppen met de behandeling met leflunomide.

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

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

Washout-procedure

Nadat de behandeling met leflunomide is gestaakt:

- wordt gedurende 11 dagen 3 maal daags 8 g colestyramine ingenomen,
- of als alternatief, wordt gedurende 11 dagen 4 maal daags 50 g actieve kool in poedervorm ingenomen.

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

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen verteld te worden dat een wachttijd van 2 jaar na stopzetting van de behandeling noodzakelijk is voordat ze zwanger zouden 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 wash-out-procedure aan te bevelen zijn.

Zowel colestyramine als actieve kool in poedervorm kunnen de absorptie van oestrogenen en progestagenen zo beïnvloeden, dat betrouwbare anticonceptie met orale anticonceptiva niet gegarandeerd zou kunnen zijn tijdens de wash-out periode met colestyramine of actieve kool in poedervorm. Het gebruik van alternatieve anticonceptiemethoden wordt aangeraden.

Borstvoeding

Uit dierproeven blijkt dat leflunomide en zijn metabolieten overgaan in de moedermelk. In verband hiermee mogen vrouwen die borstvoeding geven niet met leflunomide worden behandeld.

Vruchtbaarheid

De resultaten van vruchtbaarheidsstudies bij dieren, hebben geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond, maar er werden ongewenste effecten waargenomen op de mannelijke voortplantingsorganen in herhaalde-dosis toxiciteitsstudies (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 goed te reageren zijn verminderd. In dergelijke gevallen dienen patiënten af te zien van autorijden en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Classificatie van verwachte frequenties:

Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥ 1/100, <1/10); soms (≥1/1000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen
Zelden: ernstige infecties, waaronder sepsis met mogelijk fatale afloop

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

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (waaronderwaaronder cysten en poliepen)
Het risico op maligniteiten, in het bijzonder lymfoproliferatieve stoornissen, is toegenomen bij het gebruik van sommige immunosuppressieve geneesmiddelen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Vaak: leukopenie (leukocyten > 2 G/l)
Soms: anemie, lichte trombocytopenie (plaatjes < 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 kunnen gerelateerd zijn aan een hoger risico van hematologische effecten.

Immuunsysteemaandoeningen
Vaak: lichte allergische reacties
Zeer zelden: ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties, vasculitis waaronder necrotiserende cutane vasculitis

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Vaak: CPK gestegen
Soms: hypokaliëmie, hyperlipidemie, hypofosfatemie
Zelden: LDH gestegen
Niet bekend: hypo-uricemie

Psychische stoornissen
Soms: angst

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid, perifere neuropathie

Hartaandoeningen
Vaak: lichte verhoging van de bloeddruk
Zelden: ernstige stijging van de bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Zelden: interstitiële longaandoening (waaronderwaaronder interstitiële pneumonitis), welke fataal kan zijn
Niet bekend: pulmonale hypertensie, pulmonale nodus

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: colitis waaronder microscopische colitis zoals lymfocytaire colitis, collageneuze colitis, diarree, misselijkheid, overgeven, aandoeningen aan het mondslijmvlies (bijv. stomatitis met aften en ulceratie in de mond), buikpijn
Soms: smaakstoornissen
Zeer zelden: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen
Vaak: verhogingen van de waarden van leverparameters (transaminasen [met name ALT], minder vaak gamma-GT, alkalische fosfatase en bilirubine)
Zelden: hepatitis, geelzucht / cholestase
Zeer zelden: ernstige leverletsels zoals leverinsufficiëntie en acute levernecrose die fataal kan zijn

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: toegenomen haaruitval, eczeem, uitslag (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, geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS),
huidulcus

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Vaak: tenosynovitis
Soms: peesruptuur

Nier- en urinewegaandoeningen
Niet bekend: nierinsufficiëntie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Niet bekend: marginale (reversibele) afnamen van de spermaconcentratie, het totaal aantal spermacellen en de snelle 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 : Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn meldingen van chronische overdosering bij patiënten die Arava gebruikten tot op 5 maal de aanbevolen dagelijkse dosering en meldingen van acute overdosering bij volwassenen en kinderen. Bij de meerderheid van de gevallen zijn geen bijwerkingen gemeld. Gemelde bijwerkingen kwamen overeen met het veiligheidsprofiel van Arava: de meest voorkomende was diarree, buikpijn, leukopenie, anemie en verhoogde leverfunctietests.

Behandeling

In geval van een overdosering of intoxicatie wordt colestyramine of actieve kool aanbevolen om 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 washout-procedures kunnen worden herhaald, als dit klinisch noodzakelijk is.

Studies met zowel hemodialyse en CAPD (continue ambulante peritoneaal dialyse) tonen aan dat A771726, de belangrijkste metaboliet van leflunomide, niet dialiseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AK01.

Humane farmacologie

Leflunomide is een "disease modifying antirheumaticum" 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 van auto-immuunziekten, wanneer het gegeven wordt in de vroege fase van de progressie van de ziekte.
Het wordt *in vivo* snel en bijna volledig gemetaboliseerd tot A771726, dat *in vitro* werkzaam is en wordt als verantwoordelijk 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 Arava bij de behandeling van reumatoïde artritis werd aangetoond in 4 gecontroleerde onderzoeken (1 in fase II en 3 in fase III). Het fase II onderzoek, studie YU203, werden 402 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd in groepen met 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 het fase III onderzoek gebruikten een startdosering van 100 mg gedurende 3 dagen. In studie MN301 werden 358 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd in groepen met 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 in groepen met leflunomide 20 mg/dag (n=501) of 7,5 mg/week methotrexaat toenemend tot 15 mg/week (n=498). Aanvulling met folaat was optioneel en werd alleen bij 10% van de patiënten gebruikt. De behandelingsduur was 12 maanden.
In studie US301 werden 482 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd in groepen met leflunomide 20 mg/dag (n=182), 7,5 mg/week methotrexaat toenemend tot 15 mg/week (n=182), of placebo (n=118). Alle patiënten kregen twee maal 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 beter dan placebo in het verminderen van de kenmerken en symptomen van reumatoïde artritis in alle 3 placebo-gecontroleerde onderzoeken. De ACR (American College of Rheumatology) response scores 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 response scores 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 response scores in leflunomide-patiënten 52,3% (studies MN301/303), 50,5% (studie MN302) en 49,4% (studie US301) vergeleken met 52,3% (studies MN301/303) in sulfasalazine-patiënten, 64,8% (studie MN302) en 43,9% (studie US301) in methotrexaat-patiënten. In studie MN302 was leflunomide significant minder effectief dan methotrexaat. Desalniettemin werden in studie US301 geen significante verschillen gezien tussen leflunomide en methotrexaat in de primaire werkzaamheidsparameters. Er werd geen verschil waargenomen tussen leflunomide en sulfasalazine (studie MN301). Het effect van de leflunomide behandeling was duidelijk bij 1 maand, stabiliseerde bij 3 tot 6 maanden en zette voort gedurende de gehele behandeling.

Een gerandomiseerde, dubbel blinde, parallel groep non-inferiority studie vergeleek de relatieve werkzaamheid van twee verschillende dagelijkse onderhoudsdoseringen van leflunomide, 10 & 20 mg. Uit de resultaten kan geconcludeerd worden dat de effectiviteit van de 20 mg onderhoudsdosering beter was, aan de andere kant waren de veiligheidsresultaten in het voordeel van de 10 mg dagelijkse onderhoudsdosering.

Pediatrische patiënten

Leflunomide werd bestudeerd in een enkelvoudig, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek in meerdere onderzoekscentra bij 94 patiënten (47 per arm) met polyarticulair verlopende juveniele reumatoide artritis. Patiënten waren 3-17 jaar oud met actieve polyarticulair verlopende JRA onafhankelijk van het type beginoorzaak en metotrexaat of leflunomide naïef. In dit onderzoek, werden begin- en onderhoudsdosering van leflunomide gebaseerd op drie gewichtscategorieën: <20kg, 20-40 kg, en >40kg. Na 16 weken behandeling was het verschil in respons score statistisch significant in het voordeel van metotrexaat voor de JRA Definition of Improvement (DOI) ≥30 % (p=0,02). Bij responders hield dit effect aan gedurende 48 weken. (zie rubriek 4.2).
Het patroon van bijwerkingen van leflunomide en methotrexaat lijkt vergelijkbaar te zijn, maar de dosering gebruikt bij lichtere patiënten resulteerde in een relatief lage blootstelling (zie rubriek 5.2). Deze gegevens staan geen effectieve en veilige dosisaanbeveling toe.

Artritis psoriatica

De werkzaamheid van Arava is aangetoond in een gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbel blinde studie 3L01 bij 188 patiënten met artritis psoriatica, welke behandeld werden met 20 mg/dag. De duur van de behandeling was 6 maanden.

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

Postmarketing studies

Een gerandomiseerde studie evalueerde het responspercentage van 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 3 maanden waarin beide groepen leflunomide 20 mg per dag kregen. Er werd geen incrementeel globaal 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 neigde echter hoger te zijn 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 via first-pass-metabolisme ("ring-opening").
In een studie met radioactief gemerkt (^{14}C)-leflunomide bij drie gezonde vrijwilligers werd geen onveranderd leflunomide aangetoond in plasma, urine of feces. In andere studies werden echter zelden plasmaspiegels van onveranderd leflunomide gevonden 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 vivo activiteit van Arava.

Absorptie

Gegevens over uitscheiding uit de studie met (^{14}C)-leflunomide geven aan dat ten minste 82 tot 95% van de dosis geabsorbeerd wordt. De tijd om de maximale plasmaconcentraties A771726 te bereiken is zeer variabel; piekplasmaspiegels kunnen optreden tussen 1 en 24 uur na een eenmalige toediening. Leflunomide kan met voedsel worden gegeven, aangezien de mate van absorptie vergelijkbaar is met eten en in nuchtere toestand. Ten gevolge van de lange halfwaardetijd van A771726 (ongeveer 2 weken), werd een oplaaddosis van 100 mg gedurende 3 dagen gebruikt in de klinische studies om te bewerkstelligen dat de steady-state spiegels van A771726 snel worden bereikt. Zonder oplaaddosis, zou naar schatting bijna 2 maanden doseren nodig zijn om de steady-state plasmaconcentraties te bereiken. In studies met herhaalde doseringen 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 steady-state plasmaconcentratie van A771726 ongeveer 35 microgram/ml. In de steady-state situatie vertonen de plasmaspiegels een accumulatie van 33 tot 35 maal ten opzichte van de enkelvoudige dosering.

Distributie

In menselijk plasma, is A771726 in grote mate gebonden aan eiwit (albumine). De niet-gebonden fractie van A771726 is ongeveer 0,62%. De binding van A771726 is lineair over het therapeutische concentratiebereik. De binding van A771726 schijnt licht verminderd te zijn en meer variabel in plasma van patiënten met reumatoïde artritis of chronisch nierfalen. De hoge eiwitbinding van A771726 kan tot verdringing leiden van andere geneesmiddelen met een hoge eiwitbinding. In vitro interactiestudies naar plasma-eiwitbinding met warfarine bij klinisch relevante concentraties toonde echter geen interactie. Vergelijkbare studies toonden aan dat ibuprofen en diclofenac A771726 niet verdrongen, terwijl de niet-gebonden fractie A771726 2 tot 3 maal verhoogd wordt in de aanwezigheid van tolbutamide. A771726 verdrong ibuprofen, diclofenac en tolbutamide, maar de niet-gebonden fractie van deze geneesmiddelen wordt 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 bijzondere opname in de erytrocyten.

Biotransformatie

Leflunomide wordt gemetaboliseerd tot een primaire (A771726) en minder belangrijke metabolieten, waaronderwaaronder TFMA (4-trifluoromethylaniline). De metabole biotransformatie van leflunomide tot A771726 en vervolgens het metaboliseren van A771726 wordt niet door een enkel enzym bepaald en het is aangetoond dat het plaatsvindt in de microsomale en cytosolcelfracties. Interactiestudies met cimetidine(een niet-specifieke remmer van cytochroom P450) en rifampicine (een stof die cytochroom P450 niet-specifiek induceert) geven aan dat *in vivo* CYP enzymen enigszins betrokken zijn bij het metabolisme van leflunomide.

Eliminatie

Eliminatie van A771726 is langzaam en wordt gekarakteriseerd door een schijnbare klaring van 31 ml/uur. De eliminatiehalfwaardetijd in 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 glucuronide producten afgeleid van leflunomide (voornamelijk in de monsters van 0 tot 24 uur) en een oxanylzuur-derivaat 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 een snelle en significante stijging van de mate van eliminatie van A771726 veroorzaakt en een verlaging van de plasmaconcentraties (zie de rubriek 4.9). Dit wordt toegeschreven aan een gastro-intestinaal dialysemechanisme en/of een onderbreking van de enterohepatische kringloop.

Nierfunctiestoornis

Leflunomide werd als enkelvoudige orale dosis van 100 mg toegediend aan 3 hemodialysepatiënten en aan 3 patiënten die met continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) werden behandeld. De pharmacokinetiek van A771726 bij CAPD patiënten was gelijk aan die bij gezonde vrijwilligers. Een snellere klaring van A771726 werd gezien bij hemodialyse patiënten, welke echter niet veroorzaakt werd door extractie van het geneesmiddelin het dialysaat.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de behandeling van patiënten met een verminderde leverfunctie.
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 een leverinsufficiëntie worden beïnvloed.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van A771726 na orale toediening van leflunomide is onderzocht bij 73 pediatrische patiënten met polyarticulair verlopende Juveniele Reumatoïde Artritis (JRA) met leeftijden tussen 3 en 17 jaar. De resultaten van een populatie-farmacokinetische analyse van deze onderzoeken hebben aangetoond dat, in vergelijking met volwassen reumatoïde artritis patiënten, pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht ≤40 kg een verminderde systemische blootstelling hebben (gemeten aan C_{ss}) van A771726 (zie rubriek 4.2).

Ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies naar de acute toxiciteit is leflunomide, oraal en intraperitoneaal toegediend, bestudeerd 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 zijn een weerspiegeling van het basale werkingsmechanisme van het middel (remming van de DNA-synthese). In ratten en honden werden Heinz-lichaampjes en/of Howell-Jolly-lichaampjes gevonden. Andere effecten welke gevonden werden op het hart, de lever, de cornea en de luchtwegen, konden verklaard worden als infecties ten gevolge van de immunosuppressie. Toxiciteit in dieren werd gevonden in doses welke equivalent zijn aan therapeutische doses in de mens.

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

Tijdens een twee jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten vertoonde leflunomide geen carcinogeniteit. In een carcinogeniteitsstudie bij muizen was sprake van een verhoogde incidentie van maligne lymfomen bij 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 dosis-afhankelijke bronchiolo-alveolaire adenomen en longcarcinomen geconstateerd. De betekenis van de bevindingen in muizen in relatie tot het klinische 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 zoals in het therapeutisch bereik bij de mens en het gaf negatieve effecten op de mannelijke voortplantingsorganen in toxiciteitsstudies met herhaalde doseringen. De fertiliteit werd niet verminderd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Maïszetmeel
Povidon (E1201)
Crospovidon (E1202)
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat (E470b)
Lactosemonohydraat

Film-coating:
Talk (E553b)
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 8000
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Fles: De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking: Aluminium / aluminium blisterverpakking. Verpakkingsgrootte: 30 en 100 filmomhulde tabletten.

Fles Fles van 100 ml van HDPE met brede hals en schroefdop voorzien van droogmiddel, bevat 30, 50 of 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/118/005-008
EU/1/99/118/010

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 september 1999
Datum van laatste verlenging: 1 juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).