SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leflunomid Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten
Leflunomid Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 76 mg lactose (als lactosemonohydraat) en 0,06 mg lecithine (afgeleid van sojabonen).
Elke filmomhulde tablet bevat 152 mg lactose (als lactosemonohydraat) en 0,12 mg lecithine (afgeleid van sojabonen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

10 mg filmomhulde tablet.
Witte tot bijna witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 6 mm.
20 mg filmomhulde tablet.
Witte tot bijna witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 8 mm met een breukstreep aan één kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Leflunomide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een:
- actieve reumatoïde artritis als een "ziektemodificerend antireumaticum" (DMARD),
- actieve psoriatische artritis.

Een recente of gelijktijdige behandeling met hepatotoxische of hematotoxische DMARD's (bv. methotrexaat) kan resulteren in een hoger risico op ernstige bijwerkingen; daarom moeten bij de start van een behandeling met leflunomide de voordelen en de risico's zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen.

Overschakeling van leflunomide op een ander DMARD zonder de wash-out procedure te volgen (zie rubriek 4.4) kan bovendien ook het risico op ernstige bijwerkingen verhogen, zelfs lang na de overschakeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van reumatoïde artritis en psoriatische artritis.

Alanine aminotransferase (ALT) of serum glutamopyruvaattransferase (SGPT) en een volledige telling van het aantal bloedcellen, met inbegrip van een differentiële telling van het aantal witte bloedcellen en een telling van het aantal bloedplaatjes, moeten tegelijkertijd en met dezelfde frequentie worden gecontroleerd:

- voor de start van leflunomide,
- om de twee weken tijdens de eerste zes maanden van de behandeling, en
- daarna om de 8 weken (zie ook rubriek 4.4).

Dosering

- Bij reumatoïde arthritis: de behandeling met leflunomide wordt gewoonlijk gestart met een oplaaddosis van 100 mg eenmaal per dag gedurende 3 dagen. Als geen oplaaddosis wordt gegeven, kan het risico op bijwerkingen dalen (zie rubriek 5.1).
  De aanbevolen onderhoudsdosering is leflunomide 10 mg tot 20 mg eenmaal per dag afhankelijk van de ernst (activiteit) van de ziekte.
- Bij psoriatische artritis: de behandeling met leflunomide wordt gestart met een oplaaddosis van 100 mg eenmaal per dag gedurende 3 dagen. De aanbevolen onderhoudsdosering is leflunomide 20 mg eenmaal per dag (zie rubriek 5.1).

Het therapeutische effect begint gewoonlijk na 4 tot 6 weken en kan nog verder verbeteren tot na 4 tot 6 maanden.

Er wordt geen aanpassing van de dosering aanbevolen bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie.

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten
Leflunomid Sandoz wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar omdat de doeltreffendheid en de veiligheid bij juveniele reumatoïde artritis (JRA) niet werden aangetoond (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Leflunomid Sandoz filmomhulde tabletten zijn voor oraal gebruik. De tabletten moeten worden ingeslikt met voldoende vloeistof. U kunt de 20 mg tabletten in twee gelijke doses verdelen in geval van dosisverlaging of om het slikken te vergemakkelijken. De mate van absorptie van leflunomide wordt niet beïnvloed bij inname met voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid (vooral Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse erythema multiforme in de voorgeschiedenis) voor de werkzame stof, voor de belangrijkste actieve metaboliet teriflunomide voor pinda of soja of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Patiënten met een gestoorde leverfunctie.

- Patiënten met een ernstige immunodeficiëntietoestand, bv. aids.

- Patiënten met een significant gestoorde beenmergfunctie of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie wegens andere oorzaken dan reumatoïde of psoriatische artritis.

- 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 ernstige hypoproteïnemie, bv. bij nefrotisch syndroom.

- Zwangere vrouwen of vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die geen betrouwbare contraceptie gebruiken tijdens de behandeling met leflunomide en daarna, zolang de plasmaspiegels van de actieve metaboliet hoger zijn dan 0,02 mg/l (zie ook rubriek 4.6). Zwangerschap moet worden uitgesloten voor de start van de behandeling met leflunomide.

- Vrouwen die borstvoeding geven (zie ook rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdige toediening van hepatotoxische of hematotoxische DMARD's (bv. methotrexaat) is niet raadzaam.

De actieve metaboliet van leflunomide, A771726, heeft een lange halfwaardetijd, gewoonlijk 1 tot 4 weken. Ernstige bijwerkingen kunnen optreden (bv. hepatotoxiciteit, hematotoxiciteit of allergische reacties, zie verder), ook als de behandeling met leflunomide werd stopgezet. Als een dergelijke toxiciteit optreedt of als A771726 om een of andere reden snel uit het lichaam moet worden geklaard, moet daarom de wash-out procedure worden gevolgd. De procedure kan worden herhaald indien dit klinisch nodig wordt geacht.

Voor wash-out procedures en andere acties die worden aanbevolen in geval van een gewenste of niet-geplande zwangerschap, zie rubriek 4.6.

Leverreacties

Er werden zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging, waaronder gevallen met een fatale afloop, gerapporteerd tijdens behandeling met leflunomide. De meeste gevallen hebben zich voorgedaan tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling. Vaak was er sprake van gelijktijdige behandeling met andere hepatotoxische geneesmiddelen. Het is essentieel dat de aanbevelingen voor de opvolging strikt worden nageleefd.

ALT (SGPT) moet worden gecontroleerd voor de start van leflunomide en met dezelfde frequentie als de volledige telling van het aantal bloedcellen (om de twee weken) tijdens de eerste zes maanden van de behandeling en daarna om de 8 weken.

Bij een stijging van ALT (SGPT) tussen 2- en 3-maal de bovenste limiet van het normale, kan een verlaging van de dosering van 20 mg tot 10 mg worden overwogen en moet de opvolging wekelijks gebeuren. In geval van een aanhoudende stijging van ALT (SGPT) tot meer dan 2-maal de bovenste limiet van het normale of in geval van een ALT-stijging tot meer dan 3-maal de bovenste limiet van het normale moet leflunomide worden stopgezet en moeten de wash-out procedures worden gestart. Het wordt aanbevolen de leverenzymen verder op te volgen na stopzetting van de behandeling met leflunomide totdat de leverenzymconcentraties genormaliseerd zijn.

Gezien de mogelijkheid van additieve hepatotoxische effecten wordt aanbevolen alcoholconsumptie te vermijden tijdens behandeling met leflunomide.

Aangezien de actieve metaboliet van leflunomide, A771726, sterk eiwitgebonden is en wordt geklaard via levermetabolisme en biliaire secretie, zullen de plasmaconcentraties van A771726 allicht stijgen bij patiënten met hypoproteïnemie. Leflunomid Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige hypoproteïnemie of een gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Hematologische reacties

Samen met ALT moet een volledige telling van het aantal bloedcellen met inbegrip van een differentiële formule van de witte bloedcellen en het aantal bloedplaatjes worden uitgevoerd voor de start van de behandeling met leflunomide, om de 2 weken tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling en daarna om de 8 weken.

Bij patiënten met een vooraf bestaande anemie, leukopenie en/of trombocytopenie en bij patiënten met een verminderde beenmergfunctie of patiënten die een risico lopen op beenmergsuppressie is het risico op hematologische stoornissen hoger. Als dergelijke effecten optreden, moet een wash-out (zie verder) worden overwogen om de plasmaconcentraties van A771726 te verlagen.

Bij ernstige hematologische reacties, waaronder pancytopenie, moeten Leflunomid Sandoz en eventuele gelijktijdige myelosuppressieve medicatie worden stopgezet en moet de leflunomide wash-out procedure worden gestart.

Combinaties met andere behandelingen

Het gebruik van leflunomide met antimalariamiddelen die worden gebruikt bij reumatische aandoeningen (bijv. chloroquine en hydroxychloroquine), intramusculair of oraal goud, D-penicillamine, azathioprine en andere immunosuppressiva waaronder TNF-alfa-antagonisten werd nog niet voldoende onderzocht in gerandomiseerde studies (met uitzondering van metotrexaat, zie rubriek 4.5). Het risico van een combinatietherapie, vooral bij een langetermijnbehandeling, is niet bekend. Aangezien een dergelijke behandeling kan leiden tot additieve of zelfs synergetische toxiciteit (bv. hepato- of hematotoxiciteit), is een combinatie met andere DMARD's (bv. methotrexaat) niet raadzaam.

Gelijktijdige toediening van teriflunomide met leflunomide wordt niet aanbevolen, omdat leflunomide de moederverbinding van teriflunomide is.

Overschakeling naar andere behandelingen

Aangezien leflunomide lang in het lichaam aanwezig blijft, kan overschakeling op een ander DMARD (bv. methotrexaat) zonder de wash-out procedure uit te voeren (zie verder) de kans op additieve risico's verhogen, zelfs lange tijd na de overschakeling (d.w.z. kinetische interactie, orgaantoxiciteit).

Ook een recente behandeling met hepatotoxische of hematotoxische geneesmiddelen (bv. methotrexaat) kan meer bijwerkingen veroorzaken. Daarom moeten bij de start van een behandeling met leflunomide de voordelen en de risico's zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen en wordt een nauwgezettere opvolging aanbevolen tijdens de initiële fase na de overschakeling.

Huidreacties

In geval van een ulceratieve stomatitis moet de toediening van leflunomide worden stopgezet.

Er werden zeer zeldzame gevallen van Stevens-Johnsonsyndroom of toxische epidermale necrolyse en reacties op het geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)) gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met leflunomide. Zodra er huid- en/of slijmvliesreacties worden waargenomen die kunnen doen denken aan dergelijke ernstige reacties, moeten Leflunomid Sandoz en eventuele andere gelijktijdige geneesmiddelen worden stopgezet en moet onmiddellijk een leflunomide wash-out procedure worden gestart. Een volledige wash-out is essentieel in dergelijke gevallen. In dergelijke gevallen mag leflunomide niet opnieuw worden toegediend (zie rubriek 4.3).

Psoriasis pustulosa en verergering van psoriasis zijn gerapporteerd na gebruik van leflunomide. Stopzetting van de behandeling kan worden overwogen, daarbij rekening houdende met de ziekte en de 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.

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 met immunosuppressieve eigenschappen - zoals leflunomide - patiënten vatbaarder kunnen maken voor infecties, waaronder opportunistische infecties. Infecties kunnen ernstiger zijn en kunnen daarom een snelle en krachtige behandeling vereisen. Als er een ernstige, ongecontroleerde infectie optreedt, kan het nodig zijn de behandeling met leflunomide te onderbreken en een wash-out procedure te starten zoals hieronder beschreven.

Er zijn zeldzame gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) gerapporteerd bij patiënten die leflunomide kregen samen met andere immunosuppressiva.

Voordat de behandeling wordt gestart, dienen alle patiënten te worden geëvalueerd op actieve en inactieve (“latente”) tuberculose, conform de lokale aanbevelingen. Dit kan bestaan uit de medische geschiedenis, mogelijk eerder contact met tuberculose, en/of geschikte screening zoals röntgenonderzoek van de longen, tuberculinetest en/of interferon-gamma-‘release’-assay, voor zover van toepassing. Voorschrijvers worden eraan herinnerd dat de tuberculine-huidtest fout-negatieve uitslagen kan geven, vooral bij patiënten die ernstig ziek of immuungecompromitteerd zijn. Patiënten met een geschiedenis van tuberculose dienen nauwgezet te worden gemonitord vanwege de kans op reactivering van de infectie.

Respiratoire reacties

Interstitieel longlijden, evenals zeldzame gevallen van pulmonale hypertensie en pulmonale nodules, zijn gemeld tijdens de behandeling met leflunomide (zie rubriek 4.8). Het risico van interstitieel longlijden en pulmonale hypertensie kan worden verhoogd bij patiënten met een voorgeschiedenis van interstitiële longziekte. Interstitieel longlijden is een potentieel fatale aandoening, die acuut kan optreden tijdens behandeling. Pulmonale symptomen, zoals hoesten en dyspneu, kunnen een reden zijn om de behandeling stop te zetten en om, indien nodig, verder onderzoek te verrichten.

Perifere neuropathie

Er zijn gevallen van perifere neuropathie gerapporteerd bij patiënten die leflunomide kregen. De meeste patiënten verbeterden na stopzetting van leflunomide. De uiteindelijke afloop kon echter sterk verschillen. Bij sommige patiënten genas de neuropathie en andere patiënten vertoonden persisterende symptomen. Een leeftijd hoger dan 60 jaar, concomiterende neurotoxische geneesmiddelen en diabetes zouden het risico op perifere neuropathie kunnen verhogen. Als een patiënt die leflunomide inneemt een perifere neuropathie ontwikkelt, moet worden overwogen om de behandeling met leflunomide stop te zetten en de procedure voor eliminatie van het geneesmiddel toe te passen (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 voor de start van de behandeling met leflunomide en daarna periodiek.

Voortplanting (aanbevelingen voor mannen)

Mannelijke patiënten moeten weten dat er een kans bestaat op door de man gemedieerde foetale toxiciteit. Ook moet een betrouwbare contraceptie tijdens behandeling met leflunomide worden verzekerd.

Er zijn geen specifieke gegevens over het risico op door de man gemedieerde foetale toxiciteit. Er werd echter geen dieronderzoek verricht om dat specifieke risico te evalueren. Om een mogelijk risico te verkleinen, moeten mannen die een kind willen verwekken, stopzetting van het gebruik van leflunomide overwegen en colestyramine 8 g 3-maal per dag innemen gedurende 11 dagen of 50 g actieve kool 4-maal per dag gedurende 11 dagen.

In beide gevallen moet de plasmaconcentratie van A771726 dan voor de eerste keer worden gemeten. Daarna moet de plasmaconcentratie van A771726 opnieuw worden bepaald na een tussenperiode van minstens 14 dagen. Als beide plasmaconcentraties lager zijn dan 0,02 mg/l en na een wachtperiode van minstens 3 maanden is het risico op foetale toxiciteit zeer laag.

Wash-out procedure

Colestyramine 8 g wordt 3-maal per dag toegediend. Een alternatief is toediening van 50 g actieve kool in poedervorm 4-maal per dag. Een volledige wash-out duurt gewoonlijk 11 dagen. De duur kan worden aangepast naargelang van klinische- of laboratoriumvariabelen.

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 geïoniseerde calciumanalysator dat daarvoor wordt gebruikt (bv. bloedgasanalysator). Daarom moet de aannemelijkheid van de waargenomen verlaagde geïoniseerde calciumgehaltes 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.

Leflunomid Sandoz bevat lactose, lecithine (afgeleid van sojabonen) en natrium

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

Dit geneesmiddel bevat lecithine (afgeleid van sojabonen). Patiënten die allergisch zijn voor pinda's of soja, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden alleen interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen.

Er kunnen meer bijwerkingen optreden in geval van recent of gelijktijdig gebruik van hepatotoxische of hematotoxische geneesmiddelen of als de behandeling met leflunomide door dergelijke geneesmiddelen wordt gevolgd zonder wash-out periode (zie ook richtlijnen betreffende combinatie met andere behandelingen, rubriek 4.4). Daarom wordt aanbevolen de leverenzymen en de hematologische parameters strikter op te volgen tijdens de beginfase na overschakeling.

Methotrexaat

In een kleine (n = 30) studie met gelijktijdige toediening van leflunomide (10 tot 20 mg per dag) en methotrexaat (10 tot 25 mg per week) werd een stijging van de leverenzymen met factor 2 tot 3 gezien bij 5 op de 30 patiënten. In alle gevallen werden de enzymen weer normaal, bij 2 patiënten met voortzetting van beide geneesmiddelen en bij 3 na stopzetting van leflunomide. Een stijging met meer dan factor 3 werd gezien bij 5 andere patiënten. In alle gevallen werden de enzymen weer normaal, bij 2 patiënten met voortzetting van beide geneesmiddelen en bij 3 na stopzetting van leflunomide.

Bij patiënten met reumatoïde artritis werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen leflunomide (10 tot 20 mg per dag) en methotrexaat (10 tot 25 mg per week).

Vaccinaties

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de doeltreffendheid en de veiligheid van vaccinaties tijdens behandeling met leflunomide.
Vaccinatie met levende afgezwakte vaccins wordt echter niet aanbevolen. Als toediening van een levend verzwakt vaccin wordt overwogen, na stopzetting van Leflunomid Sandoz, moet rekening worden gehouden met de lange halfwaardetijd van leflunomide.

Warfarine en andere coumarine-anticoagulantia

Er zijn casereports geweest van een toegenomen protrombinetijd, ingeval leflunomide en warfarine gelijktijdig werden toegediend. Een farmacodynamische interactie met warfarine werd voor A771726 gezien in een klinisch-farmacologische studie (zie hieronder). Daarom wordt bij gelijktijdige toediening van warfarine of een ander coumarine-anticoagulans nauwgezette follow-up en monitoring van de “international normalised ratio” (INR) aanbevolen.

NSAID’s/corticosteroïden

Als de patiënt al niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID’s) en/of corticosteroïden krijgt, mogen die worden voortgezet na de start van leflunomide.

Effect van andere geneesmiddelen op leflunomide:

Cholestyramine of actieve kool

Het wordt aanbevolen patiënten die leflunomide krijgen, niet te behandelen met colestyramine of actieve kool in poedervorm, omdat dat 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 recirculatie en/of gastro-intestinale dialyse van A771726.

CYP450-remmers en -inductoren

In vitro inhibitiestudies in humane levermicrosomen maken het aannemelijk dat cytochroom P450 (CYP) 1A2, 2C19 en 3A4 een rol spelen bij het metabolisme van leflunomide. Een *in vivo* interactiestudie met leflunomide en cimetidine (een aspecifieke cytochroom zwakke P450 (CYP)-remmer) toonde aan dat er geen significante invloed op de blootstelling aan A771726 is. Na gelijktijdige toediening van één enkele dosis van leflunomide aan patiënten die multipele doses rifampicine (een aspecifieke cytochroom P450-inductor) kregen, stegen de maximale A771726-spiegels met ongeveer 40%, terwijl de AUC niet significant veranderde. Het mechanisme van dat effect is niet duidelijk.

Effect van leflunomide op andere geneesmiddelen:

Orale anticonceptiva

In een studie waarin leflunomide samen met een trifasische orale contraceptieve pil met 30 µg ethinyloestradiol werd gegeven aan gezonde vrouwelijke vrijwilligers, werd geen daling van de contraceptieve activiteit van de pil waargenomen en lag de farmacokinetiek van A771726 binnen de voorspelde waarden. Er werd een farmacokinetische interactie met orale anticonceptiva gezien voor A771726 (zie hieronder).

De volgende farmacokinetische en farmacodynamische interactiestudies werden uitgevoerd met A771726 (de belangrijkste actieve metaboliet van leflunomide). Omdat dergelijke geneesmiddelinteracties niet kunnen worden uitgesloten voor leflunomide in de aanbevolen doses, dient bij patiënten die met leflunomide worden behandeld met onderstaande studieresultaten rekening te worden gehouden:

Effect op repaglinide (CYP2C8-substraat)
Er was een toename van de gemiddelde Cmax en AUC van repaglinide (respectievelijk 1,7- en 2,4-voudig) na herhaalde doses A771726, wat erop wijst dat A771726 *in vivo* een remmer van CYP2C8 is. Daarom wordt geadviseerd om patiënten met gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die door CYP2C8 worden gemetaboliseerd, zoals repaglinide, paclitaxel, pioglitazon of rosiglitazon, te monitoren, omdat de blootstelling bij hen groter kan zijn.

Effect op cafeïne (CYP1A2-substraat)
Herhaalde doses A771726 verlaagden de gemiddelde Cmax en AUC van cafeïne (CYP1A2-substraat) respectievelijk met 18% en 55%, wat erop wijst dat A771726 *in vivo* mogelijk een zwakke inductor van CYP1A2 is. Daarom dienen geneesmiddelen die door CYP1A2 worden gemetaboliseerd (zoals duloxetine, alosetron, theofylline en tizanidine) met voorzichtigheid te worden gebruikt tijdens de behandeling, omdat die tot een vermindering van de werkzaamheid van deze middelen kan leiden.

Effect op substraten van de organisch-aniontransporteur 3 (OAT3)
Er was een stijging van de gemiddelde Cmax en AUC van cefaclor (respectievelijk 1,43- en 1,54-voudig) na herhaalde doses A771726, wat erop wijst dat A771726 *in vivo* een remmer van OAT3 is. Daarom wordt voorzichtigheid geadviseerd bij gelijktijdige toediening met substraten van OAT3, zoals cefaclor, benzylpenicilline, ciprofloxacine, indometacine, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexaat, zidovudine.

Effect op substraten van BCRP (borstkankerresistentie-eiwit) en/of het organisch-aniontransporterend polypeptide B1 en B3 (OATP1B1/B3)
Er was een stijging van de gemiddelde Cmax en AUC van rosuvastatine (respectievelijk 2,65- en 2,51-voudig) na herhaalde doses A771726. Er was echter geen duidelijke invloed van deze toegenomen rosuvastatine-plasmablootstelling op de activiteit van HMG-CoA-reductase. Als ze samen worden gebruikt, dient de dosis rosuvastatine niet hoger te zijn dan 10 mg eenmaal daags. Voor andere substraten van BCRP (bv. methotrexaat, topotecan, sulfasalazine, daunorubicine, doxorubicine) en de

OATP-familie, met name HMG-CoA-reductaseremmers (bv. simvastatine, atorvastatine, pravastatine, methotrexaat, nateglinide, repaglinide, rifampicine) dient gelijktijdige toediening eveneens met voorzichtigheid plaats te vinden. De patiënten dienen nauwgezet te worden gemonitord op klachten en symptomen van overmatige blootstelling aan de geneesmiddelen en er dient te worden overwogen om de dosis van deze geneesmiddelen te verlagen.

Effect op orale anticonceptiva (0,03 mg ethinylestradiol en 0,15 mg levonorgestrel)
Er was een stijging van de gemiddelde Cmax en AUC0-24 van ethinylestradiol (respectievelijk 1,58- en 1.54-voudig) en van de Cmax en AUC0-24 van levonorgestrel (respectievelijk 1,33- en 1,41-voudig) na herhaalde doses A771726. Hoewel deze interactie naar verwachting geen negatief effect op de werkzaamheid van orale anticonceptiva zal hebben, dient rekening te worden gehouden met het type orale anticonceptieve behandeling.

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 afname van de piek-INR ("international normalised ratio") gezien van 25% bij gelijktijdige toediening van A771726 met warfarine in vergelijking met warfarine alleen. Daarom wordt aanbevolen om bij gelijktijdige toediening van warfarine de INR nauwgezet te controleren en monitoren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De actieve metaboliet van leflunomide, A771726, veroorzaakt vermoedelijk ernstige aangeboren afwijkingen bij toediening tijdens de zwangerschap. Leflunomid Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 2 jaar na de behandeling (zie verder "wachttijd") of tot 11 dagen na behandeling (zie verder verkorte "wash-out periode").

De patiënte moet weten dat ze, als ze haar maandstonden niet op tijd krijgt of als er een andere reden is om een zwangerschap te vermoeden, onmiddellijk haar arts moet inlichten voor een zwangerschapstest en als die positief is, moeten de arts en de patiënte het risico voor de zwangerschap bespreken. Het zou kunnen dat een snelle verlaging van de bloedspiegel van de actieve metaboliet, door middel van de hieronder beschreven procedure voor eliminatie van het geneesmiddel, zodra de maandstonden achterwege blijven, het risico van leflunomide voor de foetus kan verlagen.

In een kleine, prospectieve studie bij vrouwen (n = 64) die per ongeluk zwanger werden tijdens inname van leflunomide gedurende niet langer dan drie weken na bevruchting en gevolgd door een procedure voor eliminatie van het geneesmiddel, werden geen significante verschillen (p = 0,13) waargenomen in de totale incidentie van ernstige structurele defecten (5,4%) met de andere groepen (4,2% in de groep met een vergelijkbare ziekte [n = 108] en 4,2% bij gezonde zwangere vrouwen [n = 78]).

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

Wachttijd

De plasmaconcentraties van A771726 zullen allicht lange tijd hoger zijn dan 0,02 mg/l. De concentratie zal naar verwachting dalen tot beneden 0,02 mg/l ongeveer 2 jaar na stopzetting van de behandeling met leflunomide.

Na een wachttijd van 2 jaar wordt de plasmaconcentratie van A771726 voor de eerste keer gemeten. Daarna moet de plasmaconcentratie van A771726 opnieuw worden gemeten na een tussenperiode van minstens 14 dagen. Als beide plasmaconcentraties lager zijn dan 0,02 mg/l, zal er allicht geen teratogeen risico zijn.

Voor meer informatie over het onderzoek kunt u contact opnemen met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of zijn lokale vertegenwoordiger (zie rubriek 7).

Wash-out procedure

Na stopzetting van de behandeling met leflunomide:

- wordt colestyramine 8 g 3-maal per dag toegediend gedurende 11 dagen,
- een alternatief is toediening van 50 g actieve kool in poedervorm 4-maal per dag gedurende 11 dagen.

Elke wash-out procedures vereist echter ook een bevestiging met 2 aparte tests met een interval van minstens 14 dagen en een wachttijd van anderhalve maand tussen de eerste keer dat de plasmaconcentratie lager is dan 0,02 mg/l, en de bevruchting.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten weten dat een wachttijd van 2 jaar na stopzetting van de behandeling vereist is voor ze zwanger mogen worden. Als een wachttijd tot ongeveer 2 jaar onder betrouwbare contraceptie als niet haalbaar wordt beschouwd, kan het raadzaam zijn profylactisch een wash-out procedure te starten.

Zowel colestyramine als actieve kool in poedervorm kan invloed uitoefenen op de absorptie van oestrogenen en progestagenen, zodat een betrouwbare contraceptie met orale anticonceptiva niet kan worden verzekerd tijdens de wash-out procedure met colestyramine of actieve kool in poedervorm. Gebruik van alternatieve contraceptieve methoden wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Uit dierproeven blijkt dat leflunomide of zijn metabolieten in de melk worden uitgescheiden. Vrouwen die borstvoeding geven, mogen dan ook geen leflunomide krijgen.

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek werden geen effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond, maar in onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden effecten op de mannelijke voortplantingsorganen waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

In geval van bijwerkingen zoals duizeligheid kunnen het concentratievermogen en het vermogen van de patiënt om goed te reageren verstoord zijn. In dergelijke gevallen mogen de patiënten niet met de auto rijden en geen machines gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentste bijwerkingen van leflunomide zijn: lichte stijging van de bloeddruk, leukopenie, paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid, diarree, nausea, braken, stoornissen van het mondslijmvlies (bv.

afteuze stomatitis, mondulceratie), buikpijn, toegenomen haaruitval, eczeem, huiduitslag (zoals maculopapuleuze uitslag), jeuk, droge huid, tenosynovitis, gestegen CPK, anorexie, gewichtsverlies (gewoonlijk onbeduidend), asthenie, lichte allergische reacties en stijging van de leverparameters (transaminasen (vooral ALT), minder vaak gamma-GT, alkalische fosfatase, bilirubine).

Classificatie van verwachte frequenties:

Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000); 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 die fataal kan zijn

Zoals andere geneesmiddelen met een immunosuppressief potentieel kan leflunomide de vatbaarheid voor infecties verhogen, waaronder opportunistische infecties (zie ook rubriek 4.4). De totale incidentie van infecties kan dus stijgen (vooral van rinitis, bronchitis en pneumonie).

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)
Het risico op kanker, vooral lymfoproliferatieve aandoeningen, stijgt bij gebruik van sommige immunosuppressiva.

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

Recent, gelijktijdig of consecutief gebruik van mogelijk myelotoxische geneesmiddelen kan het risico op hematologische effecten verhogen.

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

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

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 (met inbegrip van interstitiële pneumonitis), dat fataal kan zijn
Niet bekend:	pulmonale hypertensie, pulmonale nodules

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak:	colitis waaronder microscopische colitis zoals lymfocytaire colitis, collageneuze colitis, diarree, nausea, braken, aandoeningen van het mondslijmvlies (bv. afteuze stomatitis, mondulceratie), buikpijn
Soms:	smaakstoornissen
Zeer zelden:	pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Vaak:	stijging van leverparameters (transaminasen [vooral ALT], minder vaak gamma-GT, alkalische fosfatase, bilirubine)
Zelden:	hepatitis, geelzucht/cholestase
Zeer zelden:	ernstige leverbeschadiging zoals leverfalen en acute levernecrose, die fataal kan zijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak:	meer haaruitval, eczeem, uitslag (met inbegrip van maculopapuleuze uitslag), jeuk, droge huid
Soms:	urticaria
Zeer zelden:	toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, erythema multiforme
Niet bekend:	cutane lupus erythematosus, psoriasis pustulosa of verergering van psoriasis, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), huidulcus

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak:	tenosynovitis
Soms:	peesruptuur

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend:	nierfalen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend:	marginale (reversibele) daling van de concentratie van spermatozoa, het totale aantal spermatozoa en snelle progressieve beweeglijkheid

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 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 gevallen gerapporteerd van chronische overdosering bij patiënten die Leflunomid Sandoz innamen in een dagdosering tot vijfmaal de aanbevolen dagdosering, en gevallen van acute overdosering bij volwassenen en kinderen. In de meeste gevallen van overdosering werden geen bijwerkingen gerapporteerd. Bijwerkingen die consistent waren met het veiligheidsprofiel van leflunomide, waren: buikpijn, nausea, diarree, verhoogde leverenzymen, anemie, leukopenie, jeuk en uitslag.

Behandeling

In geval van een overdosering of toxiciteit wordt colestyramine of actieve kool aanbevolen om de eliminatie te versnellen. Colestyramine per os in een dosering van 8 g driemaal per dag gedurende 24 uur bij gezonde vrijwilligers verlaagde de plasmaconcentraties van A771726 met ongeveer 40% na 24 uur en met 49% tot 65% na 48 uur.

Toediening van actieve kool (poeder in een suspensie) oraal of via een nasogastrische sonde (50 g om de 6 uur gedurende 24 uur) verlaagde de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet A771726 met 37% na 24 uur en met 48% na 48 uur.
Deze wash-out procedures kunnen worden herhaald indien klinisch noodzakelijk.

In studies met zowel hemodialyse als CAPD (chronische ambulante peritoneale dialyse), werd aangetoond dat A771726, de primaire metaboliet van leflunomide, niet wordt uitgedialyseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, dihydroorotaatdehydrogenase (DHODH)-inhibitoren, ATC-code: L04AK01.

Humane farmacologie

Leflunomide is een ziektemodificerend antireumaticum met antiproliferatieve eigenschappen.

Farmacologie bij dieren

Leflunomide is doeltreffend in diermodellen van artritis en/of andere auto-immuunziekten en transplantatie, hoofdzakelijk bij toediening tijdens de sensibiliseringsfase. Het heeft immunomodulerende/immunosuppressieve kenmerken, werkt als een antiproliferatief middel en heeft ontstekingsremmende eigenschappen. Leflunomide heeft de beste beschermende effecten in diermodellen van auto-immuunziekten bij toediening in de vroege fase van de progressie van de ziekte.
In vivo wordt het snel en bijna volledig gemetaboliseerd tot A771726, dat actief is *in vitro* en dat vermoedelijk verantwoordelijk is voor het therapeutische effect.

Werkingsmechanisme

A771726, de actieve metaboliet van leflunomide, remt het humane enzym dihydro-orotaatdehydrogenase (DHODH) en heeft een antiproliferatieve activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis
De doeltreffendheid van Leflunomid Sandoz bij de behandeling van reumatoïde artritis werd aangetoond in 4 gecontroleerde studies (1 fase II- en 3 fase III-studies). In de fase II-studie, de studie

YU203, werden 402 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd naar een placebo (n = 102), leflunomide 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) of 25 mg/dag (n = 104). De behandeling duurde 6 maanden.
De patiënten die in de fase III-studies werden behandeld met leflunomide, kregen allen een startdosering van 100 mg gedurende 3 dagen.
In de studie MN301 werden 358 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd naar leflunomide 20 mg/dag (n = 133), sulfasalazine 2 g/dag (n = 133) of een placebo (n = 92). De behandeling duurde 6 maanden.
Studie MN303 was een optionele, geblindeerde voortzetting van 6 maanden van de MN301-studie zonder placebogroep, wat resulteerde in een vergelijking van 12 maanden tussen leflunomide en sulfasalazine.
In de studie MN302 werden 999 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd naar leflunomide 20 mg/dag (n = 501) of methotrexaat 7,5 mg/week toenemend tot 15 mg/week (n = 498). Foliumzuursupplementen waren optioneel en werden slechts bij 10% van de patiënten gebruikt. De behandeling duurde 12 maanden.
In studie US301 werden 482 patiënten met een actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd naar leflunomide 20 mg/dag (n = 182), methotrexaat 7,5 mg/week toenemend tot 15 mg/week (n = 182), of een placebo (n = 118). Alle patiënten kregen foliumzuur 1 mg 2-maal per dag. De behandeling duurde 12 maanden.

Leflunomide in een dagdosering van minstens 10 mg (10 tot 25 mg per dag in studie YU203, 20 mg in studies MN301 en US301) was in alle 3 placebogecontroleerde studies statistisch significant beter dan de placebo in het verminderen van de tekenen en de symptomen van reumatoïde artritis. Het percentage ACR-respons (American College of Rheumatology) in studie YU203 was 27,7% met de placebo, 31,9% met 5 mg, 50,5% met 10 mg en 54,5% met 25 mg/dag. In de fase III-studies was het percentage ACR-respons met 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 was het percentage ACR-respons bij de leflunomidepatiënten 52,3% (studies MN301/303), 50,5% (studie MN302) en 49,4% (studie US301), vergeleken met 53,8% (studies MN301/303) bij de sulfasalazinepatiënten, 64,8% (studie MN302) en 43,9% (studie US301) bij de methotrexaatpatiënten. In studie MN302 was leflunomide significant minder doeltreffend dan methotrexaat. In studie US301 werd echter geen significant verschil in de primaire parameters van doeltreffendheid waargenomen tussen leflunomide en methotrexaat. Er werd geen verschil waargenomen tussen leflunomide en sulfasalazine (studie MN301). Het effect van de behandeling met leflunomide was duidelijk na 1 maand, stabiliseerde na 3 tot 6 maanden en hield aan gedurende de verdere behandeling.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde non-inferioriteitsstudie met parallelle groepen werd de relatieve doeltreffendheid vergeleken van twee verschillende dagelijkse onderhoudsdoseringen van leflunomide, 10 mg en 20 mg. Uit de resultaten kan worden besloten dat de resultaten qua doeltreffendheid beter waren met de onderhoudsdosering van 20 mg, maar dat de resultaten qua veiligheid beter waren met de dagelijkse onderhoudsdosering van 10 mg.

Pediatrische patiënten
Leflunomide werd onderzocht in één enkele multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, vergelijkende studie bij 94 patiënten (47 per groep) met polyarticulaire juveniele reumatoïde artritis. De patiënten waren 3-17 jaar oud en vertoonden een actief polyarticulair verlopende JRA ongeacht de wijze van begin en hadden nog geen behandeling gekregen met methotrexaat of leflunomide. In deze studie waren de oplaaddosis en de onderhoudsdosering van leflunomide gebaseerd op drie gewichtscategorieën: < 20 kg, 20-40 kg en >40 kg. Na 16 weken behandeling was er een statistisch significant verschil in responspercentage in het voordeel van methotrexaat volgens de JRA Definition of Improvement (DOI) ≥ 30 % (p = 0,02). Bij de responders bleef de respons 48 weken gehandhaafd (zie rubriek 4.2). Het patroon van bijwerkingen van leflunomide lijkt op dat van methotrexaat, maar de dosering die werd gebruikt bij lichtere patiënten, resulteerde in een relatief lage blootstelling (zie rubriek 5.2). Op grond van die gegevens kunnen geen aanbevelingen worden gedaan voor een doeltreffende en veilige dosering.

Psoriatische artritis
De doeltreffendheid van Leflunomid Sandoz werd aangetoond in één gecontroleerde, gerandomiseerde, dubbelblinde studie, studie 3L01, bij 188 patiënten met psoriatische artritis, die werden behandeld met 20 mg/dag. De behandeling duurde 6 maanden.

Leflunomide 20 mg/dag was significant beter dan de placebo bij het verminderen van de symptomen van artritis bij patiënten met psoriatische artritis: het percentage PsARC-responders (Psoriatische Artritis treatment Response Criteria) na 6 maanden bedroeg 59% in de leflunomidegroep en 29,7% in de placebogroep ($p < 0,0001$). Leflunomide had een bescheiden effect bij het verbeteren van de functie en het verminderen van de huidletsels.

Postmarketingstudies
In een gerandomiseerde studie werd het pecentage klinische respons geëvalueerd bij patiënten met een beginnende RA die nog geen DMARD's hadden gekregen (n = 121). De patiënten werden in twee parallelle groepen ingedeeld. De ene groep kreeg 20 mg leflunomide tijdens de eerste drie dagen (dubbelblinde periode) en de andere groep 100 mg. Daarna kregen alle patiënten leflunomide 20 mg per dag als onderhoudsdosering (open behandeling). Bij gebruik van een oplaaddosis werden geen sterkere gunstige effecten waargenomen in de onderzochte populatie. De gegevens over de veiligheid die in beide behandelingsgroepen werden verkregen, waren consistent met het bekende veiligheidsprofiel van leflunomide, maar de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen en verhoogde leverenzymen was hoger bij de patiënten die de oplaaddosis van 100 mg leflunomide hadden gekregen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Leflunomide wordt snel omgezet in zijn actieve metaboliet A771726 door een eerstepassagemetabolisme (openen van de ring) in de darmwand en de lever. 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 zelden onveranderde leflunomide plasmaspiegels gedetecteerd en dan nog in een concentratie van ng/ml plasmaspiegels.
De enige radioactief gemerkte metaboliet die in het plasma werd gedetecteerd, was A771726. Die metaboliet is verantwoordelijk voor vrijwel alle *in-vivo* activiteit van Leflunomid Sandoz.

Absorptie

Excretiegegevens uit de ^{14}C-studie wezen uit dat minstens ongeveer 82 tot 95% van de dosis wordt geabsorbeerd. De tijd nodig om de maximale plasmaconcentraties van A771726 te bereiken is zeer wisselend; de piekplasmaspiegel kan worden bereikt tussen 1 en 24 uur na eenmalige toediening. Leflunomide kan worden toegediend met voedsel, aangezien de mate van absorptie vergelijkbaar is in gevoede en nuchtere toestand. Gezien de zeer lange halfwaardetijd van A771726 (ongeveer 2 weken) werd in klinische studies een oplaaddosis van 100 mg gedurende 3 dagen gebruikt om sneller een evenwichtstoestand van A771726 te bereiken. Zonder oplaaddosis zou het naar schatting bijna twee maanden duren voor de evenwichtsplasmaconcentraties worden bereikt. In studies met herhaalde dosering bij patiënten met reumatoïde artritis waren de farmacokinetische parameters van A771726 lineair met doseringen van 5 tot 25 mg. In deze studies correleerde het klinische effect nauw met de plasmaconcentratie van A771726 en de dagdosering van leflunomide. Bij toediening van 20 mg/dag bedraagt de gemiddelde plasmaconcentratie van A771726 in evenwichtstoestand ongeveer 35 µg/ml. In evenwichtstoestand zijn de plasmaconcentraties ongeveer 33- tot 35-maal hoger dan bij toediening van één enkele dosis.

Distributie

In humaan plasma is A771726 sterk gebonden aan eiwitten (albumine). De ongebonden fractie van A771726 is ongeveer 0,62%. De binding van A771726 is lineair binnen de therapeutische

concentraties. De binding van A771726 was licht verminderd en varieerde meer in het plasma van patiënten met reumatoïde artritis of chronische nierinsufficiëntie. De sterke eiwitbinding van A771726 zou kunnen leiden tot een verdringing van andere sterk gebonden geneesmiddelen. In *in-vitro* studies van interacties via de plasma-eiwitbinding met warfarine in klinisch relevante concentraties werd echter geen interactie vastgesteld. In soortgelijke studies werd aangetoond dat ibuprofen en diclofenac A771726 niet verdringen, terwijl de niet-gebonden fractie van A771726 2- tot 3-maal hoger was in aanwezigheid van tolbutamide. A771726 verdrong ibuprofen, diclofenac en tolbutamide van de bindingsplaatsen, maar de ongebonden fractie van die geneesmiddelen steeg maar met 10% tot 50%. Er zijn geen aanwijzingen dat die effecten klinisch relevant zijn. Gezien de hoge eiwitbinding heeft A771726 een laag ogenschijnlijk distributievolume (ongeveer 11 liter). Er is geen preferentiële opname in erytrocyten.

Biotransformatie

Leflunomide wordt gemetaboliseerd tot één primaire (A771726) en meerdere onbelangrijke metabolieten waaronder TFMA (4-trifluoromethylaniline). De metabole biotransformatie van leflunomide tot A771726 en het verdere metabolisme van A771726 worden niet gecontroleerd door één enkel enzym en vinden plaats in cellulaire fracties van de microsomen en het cytosol. In interactiestudies met cimetidine (een aspecifieke cytochroom P450-remmer) en rifampicine (aspecifieke cytochroom P450-inductor) werd vastgesteld dat CYP-enzymen *in vivo* slechts een beperkte rol spelen bij het metabolisme van leflunomide.

Eliminatie

De eliminatie van A771726 verloopt traag en wordt gekenmerkt door een ogenschijnlijke klaring van ongeveer 31 ml/uur. De eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten is ongeveer 2 weken. Na toediening van een radioactief gemerkte dosis van leflunomide werd de radioactiviteit in gelijke mate uitgescheiden in de feces, waarschijnlijk door biliaire eliminatie, en in de urine. A771726 kon 36 dagen na eenmalige toediening nog in urine en feces worden gedetecteerd. De belangrijkste urinaire metabolieten waren glucuroniden afgeleid van leflunomide (vooral 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 werd aangetoond dat toediening van een orale suspensie van actieve kool in poedervorm of colestyramine leidt tot een snelle en significante stijging van de eliminatiesnelheid van A771726 en een daling van de plasmaconcentraties (zie rubriek 4.9). Dat wordt toegeschreven aan een mechanisme van gastro-intestinale dialyse en/of onderbreking van de enterohepatische recirculatie.

Nierinsufficiëntie

Leflunomide werd toegediend als één enkele orale dosis van 100 mg aan 3 hemodialysepatiënten en 3 patiënten in continue peritoneale dialyse (CAPD). De farmacokinetiek van A771726 bij CAPD-patiënten was vergelijkbaar met die bij gezonde vrijwilligers. Een snellere eliminatie van A771726 werd waargenomen bij hemodialysepatiënten en dat was niet toe te schrijven aan extractie van het geneesmiddel in het dialysaat.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens over behandeling van patiënten met leverinsufficiëntie. De actieve metaboliet A771726 is sterk eiwitgebonden en wordt geklaard via levermetabolisme en biliaire secretie. Die processen kunnen worden beïnvloed door leverdisfunctie.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van A771726 na orale toediening van leflunomide werd onderzocht bij 73 pediatrische patiënten van 3 tot 17 jaar met polyarticulaire Juveniele Reumatoïde Artritis (JRA). De

resultaten van een populatiefarmacokinetische analyse van deze studies waren dat pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg een lagere systemische blootstelling aan A771726 vertoonden (gemeten aan de Css) dan volwassen patiënten met reumatoïde artritis (zie rubriek 4.2).

Ouderen

De farmacokinetische gegevens bij ouderen (> 65 jaar) zijn beperkt, maar consistent met de farmacokinetiek bij jongere volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van leflunomide oraal of intraperitoneaal toegediend, werd onderzocht bij muizen en ratten. Bij herhaalde orale toediening van leflunomide aan muizen gedurende hoogstens 3 maanden, aan ratten en honden gedurende hoogstens 6 maanden en aan apen gedurende hoogstens 1 maand werd vastgesteld dat leflunomide vooral toxisch was voor het beenmerg, het bloed, het maag-darmkanaal, de huid, de milt, de thymus en de lymfeklieren. De belangrijkste effecten waren anemie, leukopenie, gedaald aantal bloedplaatjes en panmyelopathie en weerspiegelen het basale werkingsmechanisme van het middel (remming van de DNA-synthese). Bij ratten en honden werden Heinzlichaampjes en/of Howell-Jollylichaampjes gevonden. Andere effecten die werden waargenomen op het hart, de lever, de cornea en de luchtwegen konden worden uitgelegd als infecties door immunosuppressie. Toxiciteit bij dieren werd waargenomen bij doses welke equivalent zijn aan de therapeutische doses bij de mens.

Leflunomide was niet mutageen. De minder belangrijke metaboliet TFMA (4-trifluoromethylaniline) veroorzaakte echter clastogeniciteit en puntmutaties *in vitro*. Er was onvoldoende informatie over zijn potentieel om dat effect uit te oefenen *in vivo*.

In een carcinogeniciteitsstudie bij ratten had leflunomide geen carcinogeen potentieel. In een carcinogeniciteitsstudie bij muizen werd een verhoogde incidentie van maligne lymfoom waargenomen bij de mannetjesdieren die de hoogste dosering kregen, en dat werd toegeschreven aan de immunosuppressieve activiteit van leflunomide. Bij wijfjesmuizen werd een dosisafhankelijke stijging van de incidentie van bronchiolo-alveolaire adenomen en carcinomen van de longen waargenomen. De relevantie van de bevindingen bij muizen voor het klinische gebruik van leflunomide is niet duidelijk.

Leflunomide was niet antigeen in diermodellen.
Leflunomide was embryotoxisch en teratogeen bij ratten en konijnen bij doseringen zoals in het therapeutische bereik bij de mens en oefende nadelige effecten uit op de mannelijke voortplantingsorganen bij onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, De vruchtbaarheid verminderde niet.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:
lactosemonohydraat
laag gesubstitueerde hydroxypropylcellulose
wijnsteenzuur
natriumlaurylsulfaat
magnesiumstearaat

Filmomhulling:
lecithine (afgeleid van sojabonen)
polyvinylalcohol

talk
titaniumdioxide (E171)
xanthaangom

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

40 ml HDPE-fles met brede hals met PP-schroefdop met geïntegreerd droogmiddel (witte silicagel) met 10, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 of 100 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

10 mg: BE382715
20 mg: BE382724

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 december 2010
Datum van laatste verlenging: 21 augustus 2015

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 05/2026
Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2025
Goedkeuringsdatum FAGG: 05/2026