

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leflunomide Teva 10 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg leflunomide.

Hulpstoffen met bekend effect:

elke tablet bevat 97,25 mg lactosemonohydraat en 3,125 mg waterrijke lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde filmomhulde tabletten met de inscriptie "10" op de ene zijde en "L" op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Leflunomide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met actieve reumatoïde artritis als een "disease modifying antirheumatic drug" (DMARD).

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 op basis van de 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.

Alanine aminotransferase (ALT) (of serum glutamopyruvaattransferase SGPT) en het complete bloedbeeld (inclusief leukocytdifferentiatie 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 en daarna
- elke acht weken (zie rubriek 4.4).

#### *Dosering*

- Bij reumatoïde artritis: de behandeling met leflunomide wordt gewoonlijk gestart met een oplaaddosis van 100 mg eenmaal 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 tot 20 mg eenmaal per dag afhankelijk van de ernst (activiteit) van de ziekte.

Het therapeutisch effect begint gewoonlijk na 4 tot 6 weken en kan verder toenemen tot 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

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

#### *Wijze van toediening*

Leflunomide Teva tabletten moeten heel 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 voor het werkzame bestanddeel (met name bij eerder Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse of erythema multiforme) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met leverinsufficiëntie.
- Patiënten met ernstige 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.
- 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 afgeraden.

De actieve metaboliet van leflunomide, A771726, heeft een lange halfwaardetijd van doorgaans 1 tot 4 weken. Ernstige bijwerkingen kunnen optreden (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 noodzakelijk wordt geacht.

Voor washout-procedures en andere aanbevolen maatregelen bij gewenste of onbedoelde zwangerschap, zie rubriek 4.6.

### *Leverreacties*

Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging, waaronder ook gevallen met 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 comedatie 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 volledige bloedbeeld (elke 2 weken) gedurende de eerste 6 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 genormaliseerd zijn.

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

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

### *Hematologische reacties*

Tegelijkertijd met ALT, moet een bepaling van het complete bloedbeeld (inclusief het aantal leukocyten, leukocytdifferentiatie 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 reeds bestaande anemie, leukopenie en/of trombocytopenie alsook bij patiënten met een verminderde beenmergfunctie of met kans op beenmergsuppressie, 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.

Bij ernstige hematologische reacties, inclusief pancytopenie, moet Leflunomide Teva 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 Tumor Necrose Factor alfa-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.

Voorzichtigheid is geboden wanneer leflunomide samen wordt gegeven met geneesmiddelen, anders dan NSAIDs, die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 zoals fenytoïne, warfarine, fenprocoumon en tolbutamide.

#### *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) leiden tot additieve risico's, zelfs gedurende lange tijd na het overschakelen (d.i. een kinetische interactie, orgaan toxiciteit).

Evenzo kan een recente behandeling met hepatotxische of hematotxische geneesmiddelen (b.v. methotrexaat) leiden tot meer bijwerkingen. Derhalve dient het starten met een leflunomide-behandeling zorgvuldig te worden overwogen op basis van de baten/risicoverhouding en wordt zorgvuldiger controleren in de eerste fase na het overschakelen aangeraden.

#### *Huidreacties*

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

Zeer zeldzame gevallen van Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse zijn gerapporteerd bij patiënten die met leflunomide behandeld werden. Zodra er huid- en/of mucosale reacties gezien worden die deze ernstige reacties doen vermoeden, moeten Leflunomide Teva 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 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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.

#### *Infecties*

Het is bekend dat geneesmiddelen die immunosuppressieve eigenschappen bezitten zoals leflunomide een patiënt vatbaarder kunnen maken voor infecties, inclusief 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 passen zoals hieronder beschreven wordt.

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

Het risico op tuberculose moet in acht worden genomen. Een tuberculinetest moet overwogen worden bij patiënten die andere risicofactoren voor tuberculose hebben.

#### *Ademhalingsreacties*

Interstitiële longaandoeningen zijn gemeld tijdens de behandeling met leflunomide (zie rubriek 4.8). Het risico op het optreden ervan is verhoogd bij patiënten met een voorgeschiedenis van een interstitiële longaandoening.

Interstitiële longaandoening is een potentieel fatale aandoening, die acuut kan optreden tijdens de behandeling. Pulmonale symptomen, zoals hoesten en dyspneu, kunnen een reden zijn voor het staken van de therapie en voor verder onderzoek, waar gepast.

### *Perifere neuropathie*

Er werden gevallen van perifere neuropathie gemeld bij patiënten die Leflunomide Teva kregen. De meeste patiënten herstelden na stopzetting van Leflunomide Teva. 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 Leflunomide Teva, moet stopzetting van Leflunomide Teva en uitvoering van een wash-out procedure overwogen worden (zie rubriek 4.4).

### *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 het risico zoveel mogelijk te beperken, dienen mannen die vader willen worden te overwegen het gebruik van leflunomide te staken en driemaal daags 8 g colestyramine te nemen gedurende een periode van 11 dagen, of viermaal daags 50 g actieve kool in poedervorm gedurende een periode van 11 dagen.

In beide gevallen wordt de A771726 plasmaconcentratie dan voor de eerste keer gemeten. Daarna dient de A771726 plasmaconcentratie opnieuw bepaald te worden na een tussenperiode van tenminste 14 dagen. Als beide plasmaconcentraties lager zijn dan 0,02 mg/l, en na een wachttijd van tenminste 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 maar kan worden aangepast afhankelijk van klinische of laboratoriumvariabelen.

### *Lactose*

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen onder 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 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.

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, 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).

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 metabooliet van leflunomide; zie ook rubriek 5). Het veronderstelde mechanisme is een onderbreking van de enterohepatische kringloop en/of gastro-intestinale dialyse van A771726.

Indien de patiënt reeds met NSAID's en/of een lage dosering corticosteroiden wordt behandeld, dan mogen deze middelen worden voortgezet nadat de behandeling met leflunomide is gestart.

De enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van leflunomide en de metaboolieten zijn niet precies bekend. Een *in vivo* interactiestudie met cimetidine (een niet-specifieke remmer van cytochroom P450) heeft laten zien dat er geen significante interactie was. 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.

*In vitro* studies geven aan dat A771726 de cytochroom P450 CYP2C9 (CYP2C9) activiteit remt. In klinisch onderzoek werden geen problemen met betrekking tot de veiligheid waargenomen wanneer leflunomide en NSAIDs die door CYP2C9 worden gemetaboliseerd samen worden gebruikt. Voorzichtigheid is geboden wanneer leflunomide samen wordt gegeven met geneesmiddelen, anders dan NSAIDs, die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 zoals fenytoïne, warfarine, fenprocoumon en tolbutamide.

In een studie bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers waarbij leflunomide gelijktijdig werd gegeven met een driefasepil 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.

#### *Vaccinaties*

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### *Zwangerschap*

De actieve metabooliet van leflunomide A771726 veroorzaakt waarschijnlijk ernstige aangeboren afwijkingen bij gebruik tijdens de zwangerschap. Leflunomide Teva is gecontra-indiceerd 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 patiënte 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 onbedoeld 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 plasmaspiegels 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 plasmaconcentratie opnieuw bepaald te worden na een tussenperiode van tenminste 14 dagen. Als beide plasmaconcentraties 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 wordt als alternatief gedurende 11 dagen 4 maal daags 50 g actieve kool in poedervorm ingenomen.

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

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

Zowel colestyramine als actieve kool in poedervorm kunnen de absorptie van oestrogenen en progestagenen zodanig beïnvloeden dat betrouwbare anticonceptie met orale anticonceptiva niet gegarandeerd is tijdens de 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.

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die gerapporteerd werden bij leflunomide zijn: lichte bloeddrukstijging, leukopenie, paresthesieën, hoofdpijn, duizeligheid, diarree, misselijkheid, braken, stoornissen van het mondslijmvlies (bijv. afteuze stomatitis, mondulceratie), buikpijn, toegenomen haarverlies, eczeem, rash (inclusief maculopapulaire 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 ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); 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 (waaronder 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 (inclusief interstitiële pneumonitis), die fataal kan zijn

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Vaak: 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

#### *Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen*

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

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen*

Er zijn meldingen van chronische overdosering bij patiënten die Leflunomide Teva 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 Leflunomide Teva 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 metabooliet 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 metabooliet van leflunomide, niet dialyseerbaar is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### *Humane farmacologie*

Leflunomide is een "disease modifying antireumaticum" met antiproliferatieve eigenschappen.

#### *Farmacologie bij dieren*

Leflunomide is in diersmodellen 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 diersmodellen 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 metabooliet van leflunomide, remt het menselijke enzym dihydro-orotaat dehydrogenase (DHODH) en vertoont antiproliferatieve activiteit.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Reumatoïde artritis*

De werkzaamheid van leflunomide bij de behandeling van reumatoïde artritis werd aangetoond in 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 tenminste 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 vs. placebo 54,6% vs. 28,6% (studie MN301) en 49,4% vs. 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 behandeling met leflunomide was duidelijk na 1 maand, stabiliseerde zich na 3 tot 6 maanden en zette zich voort gedurende de gehele behandeling.

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroep non-inferiority studie vergeleek de relatieve werkzaamheid van twee verschillende dagelijkse onderhoudsdoseringen van leflunomide, 10 mg en 20 mg. Uit de resultaten kan geconcludeerd worden dat de effectiviteit van de 20 mg onderhoudsdosering groter was, maar aan de andere kant waren de veiligheidsresultaten in het voordeel van de 10 mg dagelijkse onderhoudsdosering.

### *Pediatri sche patiënten*

Leflunomide werd bestudeerd in een enkelvoudig, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd multicenter onderzoek bij 94 patiënten (47 per arm) met polyarticulair verlopende juveniele reumatoïde artritis. De patiënten waren 3-17 jaar oud met actieve polyarticulair verlopende JRA onafhankelijk van het type beginoorzaak en methotrexaat of leflunomide naïef. In dit onderzoek, werden begin- en onderhoudsdosering van leflunomide gebaseerd op drie gewichtscategorieën: <20 kg, 20-40 kg, en >40 kg. Na 16 weken behandeling was het verschil in respons score statistisch significant in het voordeel van methotrexaat voor de JRA Definition of Improvement (DOI)  $\geq 30\%$  ( $p=0,02$ ). 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 dosis aanbeveling toe.

### *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 parallele 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 (14C)-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 leflunomide.

### *Absorptie*

Gegevens over uitscheiding uit de studie met (14C)-leflunomide geven aan dat tenminste 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 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  $\mu\text{g/ml}$ . In de steady-state-situatie vertonen de plasmaspiegels een accumulatie van 33 tot 35 maal ten opzichte van de enkelvoudige dosering.

### *Distributie*

In humaan 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 therapeutisch 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 erythrocyten.

#### *Biotransformatie*

Leflunomide wordt gemetaboliseerd tot een primaire (A771726) en minder belangrijke metabolieten, inclusief 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 cytosol-cel fracties. 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 gekenmerkt 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 gelijkmatig 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 oxanylzuurderivaat van A771726. De voornaamste component in de feces was A771726.

Bij de mens is aangetoond dat toediening van een orale suspensie van actieve kool in poedervorm of colestyramine 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 farmacokinetiek van A771726 bij CAPD-patiënten was gelijk aan die bij gezonde vrijwilligers. Een snellere klaring van A771726 werd gezien bij hemodialysepatiënten, die echter niet veroorzaakt werd door extractie van de stof in 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 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  $\leq 40$  kg een verminderde systemische blootstelling hebben (gemeten aan C<sub>ss</sub>) van A771726 (zie rubriek 4.2).

#### Ouderen

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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 maag-darmkanaal, 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-Jollylichaampjes gevonden. Andere effecten die 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 die equivalent zijn aan therapeutische doses in de mens.

Leflunomide was niet mutageen. De minder belangrijke metabooliet 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 dosisafhankelijke 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:

Lactosemonohydraat

Povidon

Crospovidon type A

Voorverstijfseld zetmeel (maïs)

Talk

Watervrij colloïdaal silica

Lactose watervrij

Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Titaandioxide (E171)  
Polydextrose (E1200)  
Hypromellose (E464)  
Triethylcitraat (E1505)  
Macrogol 8000

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

HDPE tablettencontainer: 2 jaar.  
Blisterverpakking: 2 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

HDPE tablettencontainer: Bewaren beneden 30°C.  
Blisterverpakking: Bewaren beneden 25°C.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE tablettencontainer met polypropyleen draaidop. Verpakgroottes met 30 en 100 filmomhulde tabletten.

OPA/Alu/PVC-Aluminium blisterverpakking. Verpakgroottes met 28, 30 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsoorten 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**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Nederland

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

EU/1/11/675/001-005

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 maart 2011



## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leflunomide Teva 20 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg leflunomide.

Hulpstoffen met bekend effect:

elke tablet bevat 194,5 mg lactosemonohydraat en 6,25 mg watervrije lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Donkerbeige, driehoekige, filmomhulde tabletten met de inscriptie "20" op de ene zijde en "L" op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Leflunomide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met actieve reumatoïde artritis, als een "disease modifying antirheumatic drug" (DMARD).

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

Daarnaast kan het overschakelen van leflunomide op een andere DMARD zonder de 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.

Alanine aminotransferase (ALT) (of serum glutamopyruvaattransferase SGPT) en het complete bloedbeeld (inclusief leukocytendifferentiatie 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 en daarna
- elke acht weken (zie rubriek 4.4).

#### *Dosering*

- Bij reumatoïde artritis: de behandeling met leflunomide wordt gewoonlijk gestart met een oplaaddosis van 100 mg eenmaal 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 tot 20 mg eenmaal per dag afhankelijk van de ernst (activiteit) van de ziekte.

Het therapeutisch effect begint gewoonlijk na 4 tot 6 weken en kan verder toenemen tot 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

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

#### *Wijze van toediening*

Leflunomide Teva tabletten moeten heel 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 voor het werkzame bestanddeel (met name bij eerder Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse of erythema multiforme) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met leverinsufficiëntie.
- Patiënten met ernstige 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.
- 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 metabooliet 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 afgeraden.

De actieve metabooliet van leflunomide, A771726, heeft een lange halfwaardetijd van doorgaans 1 tot 4 weken. Ernstige bijwerkingen kunnen optreden (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 noodzakelijk wordt geacht.

Voor washout-procedures en andere aanbevolen maatregelen bij gewenste of onbedoelde zwangerschap, zie rubriek 4.6.

#### *Leverreacties*

Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging, waaronder ook gevallen met 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 comedatie 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 volledige bloedbeeld (elke 2 weken) gedurende de eerste 6 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 genormaliseerd zijn.

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

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

#### *Hematologische reacties*

Tegelijkertijd met ALT, moet een bepaling van het complete bloedbeeld (inclusief het aantal leukocyten, leukocytdifferentiatie 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 reeds bestaande anemie, leukopenie en/of trombocytopenie alsook bij patiënten met een verminderde beenmergfunctie of met kans op beenmergsuppressie, 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.

Bij ernstige hematologische reacties, inclusief pancytopenie, moet Leflunomide Teva 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 Tumor Necrose Factor alfa-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.

Voorzichtigheid is geboden wanneer leflunomide samen wordt gegeven met geneesmiddelen, anders dan NSAIDs, die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 zoals fenytoïne, warfarine, fenprocoumon en tolbutamide.

#### *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) leiden tot additieve risico's, zelfs gedurende een lange tijd na het overschakelen (d.i. een kinetische interactie, orgaan toxiciteit).

Evenzo kan een recente behandeling met hepatotxische of hematotxische geneesmiddelen (b.v. methotrexaat) leiden tot meer bijwerkingen. Derhalve dient het starten met een leflunomide-behandeling zorgvuldig te worden overwogen op basis van de baten/risicoverhouding en wordt zorgvuldiger controleren in de eerste fase na het overschakelen aangeraden.

#### *Huidreacties*

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

Zeer zeldzame gevallen van Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse zijn gerapporteerd bij patiënten die met leflunomide behandeld werden. Zodra er huid- en/of mucosale reacties gezien worden die deze ernstige reacties doen vermoeden, moeten Leflunomide Teva 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 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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.

#### *Infecties*

Het is bekend dat geneesmiddelen zoals leflunomide, die immunosuppressieve eigenschappen bezitten, een patiënt vatbaarder kunnen maken voor infecties, inclusief 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 passen zoals hieronder beschreven.

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

Het risico op tuberculose moet in acht worden genomen. Een tuberculinetest moet overwogen worden bij patiënten die andere risicofactoren voor tuberculose hebben.

#### *Ademhalingsreacties*

Interstitiële longaandoeningen zijn gemeld tijdens de behandeling met leflunomide (zie rubriek 4.8). Het risico op het optreden ervan is verhoogd bij patiënten met een voorgeschiedenis van een interstitiële longaandoening.

Interstitiële longaandoening is een potentieel fatale aandoening, die acuut kan optreden tijdens de behandeling. Pulmonale symptomen, zoals hoesten en dyspneu, kunnen een reden zijn voor het staken van de therapie en voor verder onderzoek, waar gepast.

Er werden gevallen van perifere neuropathie gemeld bij patiënten die Leflunomide Teva kregen. De meeste patiënten herstelden na stopzetting van Leflunomide Teva. 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 Leflunomide Teva, moet stopzetting van Leflunomide Teva en uitvoering van een wash-out procedure overwogen worden (zie rubriek 4.4).

#### *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 het risico zoveel mogelijk te beperken, dienen mannen die vader willen worden te overwegen het gebruik van leflunomide te staken en driemaal daags 8 g colestyramine te nemen gedurende een periode van 11 dagen, of viermaal daags 50 g actieve kool in poedervorm gedurende een periode van 11 dagen.

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

#### *Washout-procedure*

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

#### *Lactose*

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen onder 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 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.

In een kleine studie (n=30) waarin leflunomide (10 tot 20 mg daags) 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, twee bij voortzetting van het gebruik van beide geneesmiddelen en drie 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).

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 metabooliet van leflunomide; zie ook rubriek 5). Het veronderstelde mechanisme is een onderbreking van de enterohepatische kringloop en/of gastro-intestinale dialyse van A771726.

Indien de patiënt reeds met NSAID's en/of een lage dosering corticosteroiden wordt behandeld, dan mogen deze middelen worden voortgezet nadat de behandeling met leflunomide is gestart.

De enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van leflunomide en de metaboolieten zijn niet precies bekend. Een *in vivo* interactiestudie met cimetidine (een niet-specifieke remmer van cytochroom P450) heeft laten zien dat er geen significante interactie was. 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.

*In vitro* studies geven aan dat A771726 de cytochroom P450 CYP2C9 (CYP2C9) activiteit remt. In klinisch onderzoek werden geen problemen met betrekking tot de veiligheid waargenomen wanneer leflunomide en NSAIDs die door CYP2C9 worden gemetaboliseerd samen worden gebruikt. Voorzichtigheid is geboden wanneer leflunomide samen wordt gegeven met geneesmiddelen, anders dan NSAIDs, die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 zoals fenytoïne, warfarine, fenprocoumon en tolbutamide.

In een studie bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers waarbij leflunomide gelijktijdig werd gegeven met een driefasenspil 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.

#### *Vaccinaties*

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### *Zwangerschap*

De actieve metabooliet van leflunomide A771726 veroorzaakt waarschijnlijk ernstige aangeboren afwijkingen bij gebruik tijdens de zwangerschap. Leflunomide Teva is gecontra-indiceerd 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 patiënte 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 arts en 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 onbedoeld 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 plasmaspiegels kunnen voor een langere periode boven de 0,02 mg/l zijn. 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 plasmaconcentratie opnieuw bepaald te worden na een tussenperiode van tenminste 14 dagen. Als beide plasmaconcentraties 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 wordt als alternatief gedurende 11 dagen 4 maal daags 50 g actieve kool in poedervorm ingenomen.

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

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

Zowel colestyramine als actieve kool in poedervorm kunnen de absorptie van oestrogenen en progestagenen zodanig beïnvloeden dat betrouwbare anticonceptie met orale anticonceptiva niet gegarandeerd is tijdens de 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.

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die gerapporteerd werden bij leflunomide zijn: lichte bloeddrukstijging, leukopenie, paresthesieën, hoofdpijn, duizeligheid, diarree, misselijkheid, braken, stoornissen van het mondslijmvlies (bijv. afteuze stomatitis, mondulceratie), buikpijn, toegenomen haarverlies, eczeem, rash (inclusief maculopapulaire 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 ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); 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 (waaronder 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 (inclusief interstitiële pneumonitis), die fataal kan zijn

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Vaak: 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

#### *Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen*

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

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen*

Er zijn meldingen van chronische overdosering bij patiënten die Leflunomide Teva 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 Leflunomide Teva 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 metabooliet 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 metabooliet van leflunomide, niet dialyseerbaar is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### *Humane farmacologie*

Leflunomide is een "disease modifying antireumaticum" met antiproliferatieve eigenschappen.

#### *Farmacologie bij dieren*

Leflunomide is in diersmodellen 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 diersmodellen 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 metabooliet van leflunomide, remt het menselijke enzym dihydro-orotaat dehydrogenase (DHODH) en vertoont antiproliferatieve activiteit.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Reumatoïde artritis*

De werkzaamheid van leflunomide bij de behandeling van reumatoïde artritis werd aangetoond in 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 tenminste 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 vs. placebo 54,6% vs. 28,6% (studie MN301) en 49,4% vs. 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 behandeling met leflunomide was duidelijk na 1 maand, stabiliseerde zich na 3 tot 6 maanden en zette zich voort gedurende de gehele behandeling.

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroep non-inferiority studie vergeleek de relatieve werkzaamheid van twee verschillende dagelijkse onderhoudsdoseringen van leflunomide, 10 mg en 20 mg. Uit de resultaten kan geconcludeerd worden dat de effectiviteit van de 20 mg onderhoudsdosering groter was, maar 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 multicenter onderzoek bij 94 patiënten (47 per arm) met polyarticulair verlopende juveniele reumatoïde artritis. De patiënten waren 3-17 jaar oud met actieve polyarticulair verlopende JRA onafhankelijk van het type beginoorzaak en methotrexaat- of leflunomide-naïef. In dit onderzoek, werden begin- en onderhoudsdosering van leflunomide gebaseerd op drie gewichtscategorieën: <20 kg, 20-40 kg, en >40 kg. Na 16 weken behandeling was het verschil in respons score statistisch significant in het voordeel van methotrexaat voor de JRA Definition of Improvement (DOI)  $\geq 30\%$  ( $p=0,02$ ). 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.

### *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 parallele 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 (14C)-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 leflunomide.

### *Absorptie*

Gegevens over uitscheiding uit de studie met (14C)-leflunomide geven aan dat tenminste 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 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  $\mu\text{g/ml}$ . In de steady-state-situatie vertonen de plasmaspiegels een accumulatie van 33 tot 35 maal ten opzichte van de enkelvoudige dosering.

### *Distributie*

In humaan 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 therapeutisch 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 erythrocyten.

#### *Biotransformatie*

Leflunomide wordt gemetaboliseerd tot een primaire (A771726) en minder belangrijke metabolieten, inclusief 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 cytosol-cel fracties. 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 gekenmerkt 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 gelijkmatig 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 oxanylzuurderivaat van A771726. De voornaamste component in de feces was A771726.

Bij de mens is aangetoond dat toediening van een orale suspensie van actieve kool in poedervorm of colestyramine 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 farmacokinetiek van A771726 bij CAPD-patiënten was gelijk aan die bij gezonde vrijwilligers. Een snellere klaring van A771726 werd gezien bij hemodialysepatiënten, die echter niet veroorzaakt werd door extractie van de stof in 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 leverinsufficiëntie worden beïnvloed.

#### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van A771726 na orale toediening van leflunomide is onderzocht bij 73 pediatrische patiënten met polyarticulair verlopende Juvenile 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  $\leq 40$  kg een verminderde systemische blootstelling hebben (gemeten aan C<sub>ss</sub>) van A771726 (zie rubriek 4.2).

#### Ouderen

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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 maag-darmkanaal, 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-Jollylichaampjes gevonden. Andere effecten die 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 die equivalent zijn aan therapeutische doses in de mens.

Leflunomide was niet mutageen. De minder belangrijke metabool 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 dosisafhankelijke 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:

Lactosemonohydraat

Povidon

Crospovidon type A

Voorverstijfseld zetmeel (maïs)

Talk

Watervrij colloïdaal silica

Lactose watervrij

Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Titaandioxide (E171)

Hypromellose (E464)

Macrogol 400

IJzeroxide geel (E172)

Polysorbaat (E433)

Chinoline geel aluminium lake (E104)

Indigokarmijn aluminium lake (E132)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

HDPE tablettencontainer: 2 jaar.

Blisterverpakking: 18 maanden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

HDPE tablettencontainer: Bewaren beneden 30°C.

Blisterverpakking: Bewaren beneden 25°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE tablettencontainer met polypropyleen draaidop. Verpakgroottes met 30 en 100 filmomhulde tabletten.

OPA/Alu/PVC-Aluminium blisterverpakking. Verpakgroottes met 28, 30 en 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**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Nederland

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

EU/1/11/675/006-010

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 maart 2011



## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
Hongarije

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

TEVA UK Ltd  
Brampton Road, Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex,  
BN22 9AG  
Verenigd Koninkrijk

TEVA Santé  
Rue Bellocier  
89107 Sens  
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen (vergunninghouder) zal ervoor zorgen dat elke verandering in het veiligheidsprofiel van het referentieproduct dat wijziging vereist van het Risk Management Plan of Product Informatie meteen geïmplementeerd wordt voor Leflunomide Teva.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, zoals opgenomen in Module 1.8.1. van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

### Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

In overeenstemming met de CHMP Guideline on Risk Management Systems voor geneesmiddelen voor humaan gebruik, moet een bijgewerkte versie van het RMP worden ingediend tegelijk met het volgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

Daarnaast moet een bijgewerkte versie van het RMP worden ingediend:

- Wanneer nieuwe informatie wordt ontvangen die invloed zou kunnen hebben op de huidige veiligheidsspecificaties, het farmacovigilantieplan of risicobeperkende activiteiten.
- Binnen 60 dagen na het bereiken van een belangrijke (farmacovigilantie of risicobeperkende) mijlpaal.
- Op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau.

PSURs

Het schema voor PSURs van het referentieproduct Arava dient gevolgd te worden als schema voor indiening van PSURs van Leflunomide Teva, totdat dit anders wordt gespecificeerd.

- **VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

De vergunninghouder zal verzekeren dat alle artsen van wie verwacht wordt dat ze Leflunomide Teva zullen voorschrijven/gebruiken een educatief pakket voor artsen zullen ontvangen dat het volgende bevat:

- De Samenvatting van de Productkenmerken
- Een Brochure voor Artsen

De Brochure voor Artsen moet de volgende kernboodschappen bevatten:

- Dat er een risico op ernstige leverletsels bestaat en dat het bijgevolg belangrijk is om de ALT (SGPT)-spiegels regelmatig te meten om de leverfunctie te controleren. De informatie die gegeven wordt in de Brochure voor Artsen moet informatie bevatten over dosisverlaging, stopzetting en wash-out procedures.
- Het geïdentificeerde risico op synergetische hepato- of hematotoxiciteit bij combinatietherapie met andere DMARD's (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) (bijv. methotrexaat)
- Dat er een risico op teratogeniciteit bestaat en dat een zwangerschap bijgevolg vermeden moet worden tot de plasmaspiegels van leflunomide een aangepast niveau hebben bereikt. Artsen en patiënten moeten ingelicht worden dat er een ad hoc adviesdienst beschikbaar is om informatie te geven over de laboratoriumtest voor bepaling van de plasmaspiegels van leflunomide.
- Het risico op infecties, met inbegrip van opportunistische infecties, en de contra-indicatie voor gebruik bij immunodpressieve patiënten.
- De noodzaak om patiënten te adviseren over de belangrijke risico's in associatie met de behandeling met Leflunomide en over aangepaste voorzorgen bij gebruik van het geneesmiddel.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS/BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Leflunomide Teva 10 mg filmomhulde tabletten  
leflunomide

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg leflunomide

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Dit geneesmiddel bevat lactose (zie bijsluiter voor meer informatie).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
100 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Tabletten in zijn geheel doorslikken.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Nederland

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

EU/1/11/675/003 28 filmomhulde tabletten  
EU/1/11/675/004 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/11/675/005 100 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

leflunomide teva 10 mg filmomhulde tabletten



**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Leflunomide Teva 10 mg filmomhulde tabletten  
leflunomide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Pharma B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. OVERIGE**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS/FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Leflunomide Teva 10 mg filmomhulde tabletten  
leflunomide

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg leflunomide

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Dit geneesmiddel bevat lactose (zie bijsluiter voor meer informatie).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten  
100 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Tabletten in zijn geheel doorslikken.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Nederland

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

EU/1/11/675/001 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/11/675/002 100 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

leflunomide teva 10 mg filmomhulde tabletten

**GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Leflunomide Teva 10 mg tabletten  
leflunomide

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 10 mg leflunomide

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose (zie bijsluiter voor meer informatie).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 tabletten  
100 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Pharma B.V.

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

EU/1/11/675/001 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/11/675/002 100 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS/BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Leflunomide Teva 20 mg filmomhulde tabletten  
leflunomide

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg leflunomide

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Dit geneesmiddel bevat lactose (zie bijsluiter voor meer informatie).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
100 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Tabletten in zijn geheel doorslikken.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Nederland

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

EU/1/11/675/008 28 filmomhulde tabletten  
EU/1/11/675/009 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/11/675/010 100 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

leflunomide teva 20 mg filmomhulde tabletten

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Leflunomide Teva 20 mg filmomhulde tabletten  
leflunomide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Pharma B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. OVERIGE**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS/FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Leflunomide Teva 20 mg filmomhulde tabletten  
leflunomide

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg leflunomide

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Dit geneesmiddel bevat lactose (zie bijsluiter voor meer informatie).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten  
100 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Tabletten in zijn geheel doorslikken.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Nederland

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

EU/1/11/675/006 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/11/675/007 100 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

leflunomide teva 20 mg filmomhulde tabletten

**GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Leflunomide Teva 20 mg tabletten  
leflunomide

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 20 mg leflunomide

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose (zie bijsluiter voor meer informatie).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 tabletten  
100 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Pharma B.V.

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

EU/1/11/675/006 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/11/675/007 100 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**B. BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Leflunomide Teva 10 mg filmomhulde tabletten** leflunomide

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Leflunomide Teva behoort tot de groep geneesmiddelen die anti-reumamiddelen worden genoemd. De werkzame stof in Leflunomide Teva is leflunomide.

Leflunomide Teva wordt gebruikt om volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis te behandelen.

Reumatoïde artritis is een verlamrende vorm van artritis. De symptomen zijn onder andere ontsteking van gewrichten, zwelling, moeilijker bewegen en pijn. Andere symptomen die het hele lichaam betreffen zijn verlies van eetlust, koorts, verlies van energie en bloedarmoede (tekort aan rode bloedcellen).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- Als u **allergisch bent** voor leflunomide (vooral een ernstige huidreactie heeft gehad, vaak gepaard gaand met koorts, gewrichtspijn, rode vlekken op de huid, of blaren b.v. Stevens-Johnson syndroom) of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- Als u **leverproblemen** hebt.
- Als u lijdt aan een ernstige aandoening die uw **immuunsysteem** aantast b.v. AIDS.
- Als u **problemen** hebt met uw **beenmerg**, of als u een laag aantal rode of witte bloedcellen of een verminderd aantal bloedplaatjes hebt, niet veroorzaakt door reumatoïde of psoriatische artritis.
- Als u lijdt aan een **ernstige infectie**.
- Als u matige tot ernstige **nierproblemen** hebt.
- Als u een zeer laag aantal **eiwitten in uw bloed** hebt (hypoproteïnemie).
- Als u **zwanger** bent, denkt dat u **zwanger kan zijn**, of **borstvoeding** geeft.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt

- Als u eerder een **laag aantal witte of rode bloedcellen** heeft gehad (anemie of leukopenie), een **laag aantal bloedplaatjes**, wat een verhoogde kans geeft op bloedingsneiging of blauwe plekken (trombocytopenie), bij een **verminderde werking van het beenmerg** of wanneer u de kans loopt

- dat uw beenmerg niet goed werkt; uw arts kan u adviseren om bepaalde geneesmiddelen te gebruiken om Leflunomide Teva versneld uit uw bloed te verwijderen.
- Als u last krijgt van **opgezwollen, sponsachtig tandvlees, zweren en uitvallen van tanden** (een infectie in de mond bekend als ulceratieve stomatitis): neem contact op met uw arts, hij/zij kan u adviseren om te stoppen met het gebruik van Leflunomide Teva.
  - Al u **overstapt op een ander geneesmiddel** voor de behandeling van uw reumatoïde artritis of als u recent geneesmiddelen heeft gebruikt die schadelijk waren voor uw lever of bloed; uw arts kan u adviseren om bepaalde geneesmiddelen te gebruiken om Leflunomide Teva versneld uit uw bloed te verwijderen of u nauwlettend in de gaten te houden wanneer u start met het gebruik van Leflunomide Teva.
  - Als u ooit **tuberculose of een interstitiële longaandoening** (een longziekte) heeft gehad.
  - Als u een **man** bent en een kind wil verwekken. Aangezien het niet uitgesloten kan worden dat Leflunomide Teva overgaat in het sperma, moet een betrouwbare anticonceptiemethode gebruikt worden tijdens de behandeling met Leflunomide Teva. Mannen die een kind willen verwekken, moeten contact opnemen met hun arts die hen kan adviseren te stoppen met de inname van Leflunomide Teva en bepaalde geneesmiddelen in te nemen om Leflunomide Teva snel en in voldoende mate uit hun lichaam te verwijderen. U zal dan een bloedtest moeten ondergaan om zeker te zijn dat Leflunomide Teva voldoende uit uw lichaam is verwijderd, en daarna moet u nog tenminste 3 maanden wachten om een kind te verwekken.

Leflunomide Teva kan soms problemen met uw bloed, lever, longen of zenuwen in uw armen of benen veroorzaken. Het kan ook sommige ernstige allergische reacties veroorzaken of de kans op een ernstige infectie verhogen. Lees voor meer informatie hierover rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen).

Uw arts zal regelmatig **bloedonderzoek** uitvoeren, vóór en tijdens de behandeling met Leflunomide Teva, om uw bloedcellen en uw lever te controleren. Uw arts zal ook regelmatig uw bloeddruk controleren aangezien Leflunomide Teva een stijging van de bloeddruk kan veroorzaken.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Leflunomide Teva wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen en jongvolwassenen onder de 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt, kort geleden heeft gebruikt of in de toekomst gaat gebruiken.

Dit is bijzonder belangrijk wanneer u één van onderstaande middelen gebruikt:

- **Andere geneesmiddelen voor de behandeling van reumatoïde artritis** bijv. methotrexaat en azathioprine (immunosuppressieve geneesmiddelen), chloroquine en hydroxychloroquine (antimalaria middelen), goud (via de mond of injectie) en D-penicillamine. Omdat de kans bestaat dat u meer bijwerkingen krijgt, wordt het niet aanbevolen om deze geneesmiddelen gelijktijdig met Leflunomide Teva te gebruiken.
- **Colestyramine** (gebruikt om de cholesterolspiegels te verlagen en jeuk als gevolg van geelzucht te behandelen) of actieve kool aangezien deze geneesmiddelen de hoeveelheid Leflunomide Teva die geabsorbeerd wordt door het lichaam, kunnen verminderen.
- Andere geneesmiddelen die worden afgebroken door een enzym genoemd CYP2C9 bijv. **fenytoïne** (gebruikt om epilepsie te behandelen), **warfarine** of **fenprocoumon** (gebruikt om het bloed te verdunnen) of **tolbutamide** (gebruikt om type 2 diabetes te behandelen). Overleg met uw arts om na te gaan of een geneesmiddel dat u gebruikt wordt afgebroken door CYP2C9.

Als u reeds een niet-steroidaal **anti-inflammatoir geneesmiddel** (NSAID) en/of **corticosteroiden** inneemt, mag u deze blijven innemen nadat u met Leflunomide Teva bent gestart.

### **Vaccinaties**

Als u gevaccineerd moet worden, vraag dan uw arts om advies. Sommige vaccinaties mogen niet toegediend worden terwijl u Leflunomide Teva inneemt, en gedurende een bepaalde periode na het stoppen van de behandeling.

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

Het drinken van alcohol tijdens de behandeling met Leflunomide Teva kan het risico op leverbeschadiging verhogen. Het wordt **niet aangeraden** om alcohol te drinken gedurende de behandeling met Leflunomide Teva.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

**Gebruik** Leflunomide Teva **niet als u zwanger bent of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn**. Als u zwanger bent of zwanger wordt terwijl u Leflunomide Teva inneemt, is het risico op een baby met ernstige geboortefwijkingen verhoogd.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen Leflunomide Teva niet nemen zonder betrouwbare voorbehoedsmiddelen te gebruiken.

Wanneer u de kans hebt om zwanger te worden moet u Leflunomide Teva **niet innemen zonder gebruik van voldoende anticonceptie** gedurende ten minste 2 jaar na de behandeling. Deze 2 jaar kan verkort worden tot enkele weken door bepaalde geneesmiddelen te nemen, aanbevolen door uw arts, die de verwijdering van Leflunomide Teva uit uw lichaam versnellen.

Als u vermoedt dat u **zwanger bent** terwijl u Leflunomide Teva gebruikt, dient u **onmiddellijk** contact op te nemen met uw arts voor een zwangerschapstest. Als u zwanger bent zal uw arts de risico's voor de zwangerschap met u bespreken. Uw arts kan een behandeling aanbevelen om Leflunomide Teva snel en in voldoende mate uit uw lichaam te verwijderen. Dit kan het risico voor uw baby verkleinen.

Wanneer u na het **stoppen met de behandeling** met Leflunomide Teva van **plan bent om zwanger te worden**, moet u er zeker van zijn dat Leflunomide Teva uit uw lichaam verwijderd is voordat u zwanger raakt. Dit moet bevestigd worden d.m.v. een bloedtest. Wanneer Leflunomide Teva voldoende uit uw lichaam is verwijderd dient u nog minstens 6 weken te wachten voordat u zwanger wordt.

Neem voor meer informatie over de het laboratoriumonderzoek contact op met uw arts.

Leflunomide Teva wordt uitgescheiden in de moedermelk. Geef daarom **geen borstvoeding** tijdens de behandeling.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Leflunomide Teva kan u een duizelig gevoel geven. Dit kan uw concentratie- en reactievermogen beïnvloeden. **Bestuur geen voertuigen en bedien geen machines als u hier last van hebt.**

### **Leflunomide Teva bevat lactose**

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De arts die u Leflunomide Teva heeft voorgeschreven en die toezicht houdt wanneer u dit gebruikt dient ervaring te hebben met de behandeling van reumatoïde artritis.

De gebruikelijke aanvangsdosering is 100 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen. Vervolgens is de dosering 10 mg of 20 mg eenmaal daags afhankelijk van de ernst van de ziekte.



**Slik de tablet in zijn geheel door** met voldoende **water**.

Leflunomide Teva tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Het kan ongeveer 4 weken of langer duren voordat u een verbetering van uw toestand opmerkt. Sommige patiënten ervaren zelfs na 4 tot 6 maanden behandeling nog verdere verbeteringen.

U zult Leflunomide Teva gewoonlijk langdurig gebruiken.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u of iemand anders veel tabletten tegelijk heeft doorgeslikt of wanneer u vermoedt dat een kind tabletten heeft doorgeslikt, neem dan direct contact op met de eerste hulp afdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis of met uw arts. Neem deze bijsluiter, overgebleven tabletten en de verpakking mee naar het ziekenhuis of uw arts, zodat men kan zien welke tabletten ingenomen zijn.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosering vergeten bent, neem deze dan in zodra u dit merkt. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken..

Raadpleeg uw arts onmiddellijk en stop de inname van Leflunomide Teva:

- Als u een **zwakte** ervaart, lichthoofdig of duizelig bent of als u **ademhalingsmoeilijkheden** hebt, aangezien deze symptomen kunnen wijzen op een ernstige allergische reactie.
- Als u **huiduitslag** of **mondzweren** ontwikkelt, aangezien dit kan wijzen op ernstige, soms levensbedreigende reacties (bijv. Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme).

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u één van de volgende symptomen vertoont:

- **Een bleke huid, vermoeidheid, of blauwe plekken** aangezien dit kan wijzen op bloedstoornissen als gevolg van een onbalans in de verschillende types bloedcellen waaruit het bloed is samengesteld.
- **Vermoeidheid, buikpijn of geelzucht** (gele verkleuring van de ogen of de huid) aangezien dit kan wijzen op ernstige aandoeningen zoals leverinsufficiëntie, die fataal kan zijn.
- Symptomen van een infectie zoals **koorts, keelpijn** of **hoest**, aangezien dit geneesmiddel het risico op een ernstige, eventueel levensbedreigende infectie kan verhogen.
- **Hoest of ademhalingsproblemen** aangezien dit kan wijzen op een ontsteking van de longen (interstiële longaandoening).
- Ongewone tinteling, zwakte of pijn in uw handen of voeten, aangezien deze kunnen wijzen op problemen met uw zenuwen (perifere neuropathie).

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen):**

- Een lichte verhoging van de bloeddruk.
- Afname van het aantal witte bloedlichaampjes, wat de kans op infecties verhoogt (leukopenie).
- Abnormale gewaarwordingen op de huid zoals branderigheid, prikkelingen, jeuk of tintelingen (paresthesie).
- Hoofdpijn.
- Duizeligheid.
- Diarree.
- Misselijkheid.
- Overgeven.

- Ontsteking van de mond of mondzweren.
- Buikpijn.
- Toegenomen haaruitval.
- Eczeem.
- Huiduitslag.
- Jeuk.
- Droge huid.
- Pijn, zwelling en gevoeligheid gewoonlijk in de hand of pols.
- Een stijging van sommige enzymen in het bloed (creatine fosfokinase).
- Verlies van eetlust.
- Gewichtsverlies (meestal onbetekenend).
- Gemis of verlies van kracht (zwakte).
- Lichte allergische reacties.
- Een verhoging van de uitslagen van sommige levertesten.
- Problemen met de zenuwen van de armen of benen (perifere neuropathie).

**Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen):**

- Een afname van aantal rode bloedlichaampjes wat een bleke huid, zwakte of ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken en (bloedarmoede).
- Een lichte afname van het aantal bloedplaatjes, wat de kans op bloedingen of blauwe plekken kan verhogen.
- Smaakstoornissen.
- Netelroos (urticaria).
- Scheuren van een pees.
- Lage kaliumspiegel in het bloed wat spierzwakte, zenuwachtige bewegingen en abnormaal hartritme kan veroorzaken.
- Een stijging van de vetspiegels in het bloed (cholesterol en triglyceriden).
- Een daling van de fosfaatspiegels in het bloed.
- Angst.

**Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1000 mensen):**

- Ernstige verhoging van de bloeddruk.
- Ernstige afname van bloedcellen wat eerder zwakte, blauwe plekken of infecties kan veroorzaken.
- Ernstige afname van het aantal witte-bloedcellen, wat de kans op infecties kan verhogen (leukopenie).
- Bloedafwijkingen
- Longontsteking (interstitiële longaandoening), wat fataal kan zijn.
- Een stijging van lactaatdehydrogenase (een bloedenzym).
- Ernstige infecties (waaronder sepsis) genoemd, welke fataal kunnen zijn.
- Hepatitis (leverontsteking).
- Geelverkleuring van de huid of het oogwit, veroorzaakt door lever- of bloedproblemen (geelzucht).

**Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):**

- Een infectie gekenmerkt door hoge koorts, ruwe keel, huidwonden en extreme afname van witte bloedlichaampjes (agranulocytose).
- Ontsteking van de alveesklier, wat ernstige buik- en rugpijn kan veroorzaken.
- Ernstige, soms levensbedreigende reacties (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme).
- Ernstige allergische reactie.
- Ontsteking van de kleine bloedvaten (vasculitis, inclusief necrotiserende vasculitis van de huid).
- Problemen met de zenuwen in de armen en benen (perifere neuropathie),
- Ernstig leverletsel (zoals leverinsufficiëntie of necrose) die fataal kan zijn.

**Niet bekende bijwerkingen (kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):**

- Nierinsufficiëntie.
- Abnormale verlaging van de urinezuurspiegels in uw bloed.

- Omkeerbare (kan ongedaan worden gemaakt) mannelijke onvruchtbaarheid.
- Lupus ter hoogte van de huid (gekaracteriseerd door huiduitslag/rode vlekken van delen van de huid die aan licht worden blootgesteld).
- Psoriasis (eerste optreden of verergering ervan).

Krijgt u veel last van één van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Tabletten in flessen: bewaren beneden 30°C.

Tabletten in blisterverpakking: bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is leflunomide.
  - Elke Leflunomide Teva 10 mg filmomhulde tablet bevat 10 mg leflunomide
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: lactosemonohydraat, povidon, crospovidon type A, voorverstijfseld zetmeel (maïs), talk, watervrij colloïdaal silica, lactose watervrij en magnesiumstearaat.
  - Tabletomhulling: titaandioxide, polydextrose, hypromellose, triethylcitraat en macrogol 8000.

### Hoe ziet dit middel eruit en hoeveel zit er in een verpakking

Leflunomide Teva 10 mg filmomhulde tabletten zijn witte, ronde filmomhulde tabletten met de inscriptie “10” op één zijde en “L” op de andere zijde.

Leflunomide Teva verpakt in flessen zijn verkrijgbaar in verpakgroottes à 30 en 100 filmomhulde tabletten.

Leflunomide Teva in blisterverpakkingen zijn verkrijgbaar in verpakgroottes à 28, 30 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Teva Pharma B.V.  
 Computerweg 10  
 3542 DR Utrecht  
 Nederland

Fabrikanten:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Hongarije

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG  
Verenigd Koninkrijk

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier  
89107 Sens  
Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Magyarország Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Drugsales Ltd.  
Tel: +356 21 419070

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: (49) 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97 00 7

**España**

Teva Pharma, S.L.U  
Tél: +(34) 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +(48) 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: 358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +(39) 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 784 980

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: (351) 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +(421) 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +(46) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +(44) 1977 628500

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Leflunomide Teva 20 mg filmomhulde tabletten** leflunomide

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Leflunomide Teva behoort tot de groep geneesmiddelen die anti-reumamiddelen worden genoemd. De werkzame stof in Leflunomide Teva is leflunomide

Leflunomide Teva wordt gebruikt om volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis te behandelen.

Reumatoïde artritis is een verlamrende vorm van artritis. De symptomen zijn onder andere ontsteking van gewrichten, zwelling, moeilijker bewegen en pijn. Andere symptomen die het hele lichaam betreffen zijn verlies van eetlust, koorts, verlies van energie en bloedarmoede (tekort aan rode bloedcellen).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- Als u **allergisch bent** voor leflunomide (vooral als u een ernstige huidreactie heeft gehad, vaak gepaard gaand met koorts, gewrichtspijn, rode vlekken op de huid, of blaren b.v. Stevens-Johnson syndroom) of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- Als u **leverproblemen** hebt.
- Als u lijdt aan een ernstige aandoening die uw **immuunsysteem** aantast b.v. AIDS.
- Als u **problemen** hebt met uw **beenmerg**, of als u een laag aantal rode of witte bloedcellen of een verminderd aantal bloedplaatjes hebt, niet veroorzaakt door reumatoïde of psoriatische artritis.
- Als u lijdt aan een **ernstige infectie**.
- Als u matige tot ernstige **nierproblemen** hebt.
- Als u een zeer laag aantal **eiwitten in uw bloed** hebt (hypoproteïnemie).
- Als u **zwanger bent**, denkt dat u **zwanger kan zijn**, of **borstvoeding** geeft.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt

- Als u eerder een **laag aantal witte of rode bloedcellen** heeft gehad (anemie of leukopenie), een **laag aantal bloedplaatjes**, wat een verhoogde kans geeft op bloedingsneiging of blauwe plekken (trombocytopenie), bij een **verminderde werking van het beenmerg** of wanneer u de kans loopt

- dat uw beenmerg niet goed werkt; uw arts kan u adviseren om bepaalde geneesmiddelen te gebruiken om Leflunomide Teva versneld uit uw bloed te verwijderen.
- Als u last krijgt van **opgezwollen, sponsachtig tandvlees, zweren en uitvallen van tanden** (een infectie in de mond bekend als ulceratieve stomatitis): neem dan contact op met uw arts, hij/zij kan u adviseren om te stoppen met het gebruik van Leflunomide Teva.
  - Al u **overstapt op een ander geneesmiddel** voor de behandeling van uw reumatoïde artritis of als u recent geneesmiddelen heeft gebruikt die schadelijk waren voor uw lever of bloed; uw arts kan u adviseren om bepaalde geneesmiddelen te gebruiken om Leflunomide Teva versneld uit uw bloed te verwijderen of u nauwlettend in de gaten te houden wanneer u start met het gebruik van Leflunomide Teva.
  - Als u ooit **tuberculose of een interstitiële longaandoening** (een longziekte) heeft gehad.
  - Als u een **man** bent en een kind wil verwekken. Aangezien het niet uitgesloten kan worden dat Leflunomide Teva overgaat in het sperma, moet een betrouwbare anticonceptiemethode gebruikt worden tijdens de behandeling met Leflunomide Teva. Mannen die een kind willen verwekken, moeten contact opnemen met hun arts die hen kan adviseren te stoppen met de inname van Leflunomide Teva en bepaalde geneesmiddelen in te nemen om Leflunomide Teva snel en in voldoende mate uit hun lichaam te verwijderen. U zal dan een bloedtest moeten ondergaan om zeker te zijn dat Leflunomide Teva voldoende uit uw lichaam is verwijderd, en daarna moet u nog tenminste 3 maanden wachten om een kind te verwekken.

Leflunomide Teva kan soms problemen met uw bloed, lever, longen of zenuwen in uw armen of benen veroorzaken. Het kan ook sommige ernstige allergische reacties veroorzaken of de kans op een ernstige infectie verhogen. Lees voor meer informatie hierover rubriek 4 (Mogelijke bijwerkingen).

Uw arts zal regelmatig **bloedonderzoek** uitvoeren, vóór en tijdens de behandeling met Leflunomide Teva, om uw bloedcellen en uw lever te controleren. Uw arts zal ook regelmatig uw bloeddruk controleren aangezien Leflunomide Teva een stijging van de bloeddruk kan veroorzaken.

#### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Leflunomide Teva wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen en jongvolwassenen onder de 18 jaar.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt, kort geleden heeft gebruikt of in de toekomst gaat gebruiken.

Dit is bijzonder belangrijk wanneer u één van onderstaande middelen gebruikt:

- **Andere geneesmiddelen voor de behandeling van reumatoïde artritis** bijv. methotrexaat en azathioprine (immunosuppressieve geneesmiddelen), chloroquine en hydroxychloroquine (antimalaria middelen), goud (via de mond of injectie) en D-penicillamine. Omdat de kans bestaat dat u meer bijwerkingen krijgt, wordt het niet aanbevolen om deze geneesmiddelen gelijktijdig met Leflunomide Teva te gebruiken.
- **Colestyramine** (gebruikt om de cholesterolspiegels te verlagen en jeuk als gevolg van geelzucht te behandelen) of actieve kool aangezien deze geneesmiddelen de hoeveelheid Leflunomide Teva die geabsorbeerd wordt door het lichaam, kunnen verminderen.
- Andere geneesmiddelen die worden afgebroken door een enzym genoemd CYP2C9 bijv. **fenytoïne** (gebruikt om epilepsie te behandelen), **warfarine** of **fenprocoumon** (gebruikt om het bloed te verdunnen) of **tolbutamide** (gebruikt om type 2 diabetes te behandelen). Overleg met uw arts om na te gaan of een geneesmiddel dat u gebruikt wordt afgebroken door CYP2C9.

Als u reeds een niet-steroidaal **anti-inflammatoir geneesmiddel** (NSAID) en/of **corticosteroiden** inneemt, mag u deze blijven innemen nadat u met Leflunomide Teva bent gestart.

#### **Vaccinaties**

Als u gevaccineerd moet worden, vraag dan uw arts om advies. Sommige vaccinaties mogen niet toegediend worden terwijl u Leflunomide Teva inneemt, en gedurende een bepaalde periode na het stoppen van de behandeling.

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

Het drinken van alcohol tijdens de behandeling met Leflunomide Teva kan het risico op leverbeschadiging verhogen. Het wordt **niet aangeraden** om alcohol te drinken gedurende de behandeling met Leflunomide Teva.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

**Gebruik** Leflunomide Teva **niet als u zwanger bent of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn**. Als u zwanger bent of zwanger wordt terwijl u Leflunomide Teva inneemt, is het risico op een baby met ernstige geboortefwijkingen verhoogd.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen Leflunomide Teva niet nemen zonder betrouwbare voorbehoedsmiddelen te gebruiken.

Wanneer u in de vruchtbare leeftijd bent, mag u Leflunomide Teva **niet innemen zonder gebruik van voldoende anticonceptie** gedurende ten minste 2 jaar na de behandeling. Deze 2 jaar kan verkort worden tot enkele weken door bepaalde geneesmiddelen te nemen, aanbevolen door uw arts, die de verwijdering van Leflunomide Teva uit uw lichaam versnellen.

Als u vermoedt dat u **zwanger bent** terwijl u Leflunomide Teva gebruikt, dient u **onmiddellijk** contact op te nemen met uw arts voor een zwangerschapstest. Als u zwanger bent zal uw arts de risico's voor de zwangerschap met u bespreken. Uw arts kan een behandeling aanbevelen om Leflunomide Teva snel en in voldoende mate uit uw lichaam te verwijderen. Dit kan het risico voor uw baby verkleinen.

Wanneer u na het **stoppen met de behandeling** met Leflunomide Teva van **plan bent om zwanger te worden**, moet u er zeker van zijn dat Leflunomide Teva uit uw lichaam verwijderd is voordat u zwanger raakt. Dit moet bevestigd worden d.m.v. een bloedtest. Wanneer Leflunomide Teva voldoende uit uw lichaam is verwijderd dient u nog minstens 6 weken te wachten voordat u zwanger wordt.

Neem voor meer informatie over het laboratoriumonderzoek contact op met uw arts.

Leflunomide Teva wordt uitgescheiden in de moedermelk. Geef daarom **geen borstvoeding** tijdens de behandeling.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Leflunomide Teva kan u een duizelig gevoel geven. Dit kan uw concentratie- en reactievermogen beïnvloeden. **Bestuur geen voertuigen en bedien geen machines als u hier last van hebt.**

### **Leflunomide Teva bevat lactose**

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De arts die u Leflunomide Teva heeft voorgeschreven en die toezicht houdt wanneer u dit gebruikt dient ervaring te hebben met de behandeling van reumatoïde artritis.

De gebruikelijke aanvangsdosering is 100 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen. Vervolgens is de dosering 10 mg of 20 mg eenmaal daags afhankelijk van de ernst van de ziekte.



**Slik de tablet in zijn geheel door** met voldoende **water**.

Leflunomide Teva tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Het kan ongeveer 4 weken of langer duren voordat u een verbetering van uw toestand opmerkt. Sommige patiënten ervaren zelfs na 4 tot 6 maanden behandeling nog verdere verbeteringen.

U zult Leflunomide Teva gewoonlijk langdurig gebruiken.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u of iemand anders veel tabletten tegelijk heeft doorgeslikt of wanneer u vermoedt dat een kind tabletten heeft doorgeslikt, neem dan direct contact op met de eerste hulp afdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis of met uw arts. Neem deze bijsluiter, overgebleven tabletten en de verpakking mee naar het ziekenhuis of uw arts, zodat men kan zien welke tabletten ingenomen zijn.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosering vergeten bent, neem deze dan in zodra u dit merkt. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken

Raadpleeg uw arts onmiddellijk en stop de inname van Leflunomide Teva:

- Als u een **zwakte** ervaart, lichthoofdig of duizelig bent of als u **ademhalingsmoeilijkheden** hebt, aangezien deze symptomen kunnen wijzen op een ernstige allergische reactie.
- Als u **huiduitslag** of **mondzweren** ontwikkelt, aangezien dit kan wijzen op ernstige, soms levensbedreigende reacties (bijv. Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme).

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u één van de volgende symptomen vertoont:

- **Een bleke huid, vermoeidheid, of blauwe plekken** aangezien dit kan wijzen op bloedstoornissen als gevolg van een onbalans in de verschillende types bloedcellen waaruit het bloed is samengesteld.
- **Vermoeidheid, buikpijn of geelzucht** (gele verkleuring van de ogen of de huid) aangezien dit kan wijzen op ernstige aandoeningen zoals leverinsufficiëntie, die fataal kan zijn.
- Symptomen van een infectie zoals **koorts, keelpijn of hoest**, aangezien dit geneesmiddel het risico op een ernstige, eventueel levensbedreigende infectie kan verhogen.
- **Hoest of ademhalingsproblemen** aangezien dit kan wijzen op een ontsteking van de longen (interstiële longaandoening).
- Ongewone tinteling, zwakte of pijn in uw handen of voeten, aangezien deze kunnen wijzen op problemen met uw zenuwen (perifere neuropathie).

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen):**

- Een lichte verhoging van de bloeddruk.
- Afname van het aantal witte bloedlichaampjes, wat de kans op infecties verhoogt (leukopenie).
- Abnormale gewaarwordingen op de huid zoals branderigheid, prikkelingen, jeuk of tintelingen (paresthesie).
- Hoofdpijn.
- Duizeligheid.
- Diarree.
- Misselijkheid.
- Overgeven.

- Ontsteking van de mond of mondzweren.
- Buikpijn.
- Toegenomen haaruitval.
- Eczeem.
- Huiduitslag.
- Jeuk.
- Droge huid.
- Pijn, zwelling en gevoeligheid gewoonlijk in de hand of pols.
- Een stijging van sommige enzymen in het bloed (creatine fosfokinase).
- Verlies van eetlust.
- Gewichtsverlies (meestal onbetekenend).
- Gemis of verlies van kracht (zwakte).
- Lichte allergische reacties.
- Een verhoging van de uitslagen van sommige levertesten.
- Problemen met de zenuwen van de armen of benen (perifere neuropathie).

**Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen):**

- Een afname van aantal rode bloedlichaampjes wat een bleke huid, zwakte of ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken en (bloedarmoede).
- Een lichte afname van het aantal bloedplaatjes, wat de kans op bloedingen of blauwe plekken kan verhogen.
- Smaakstoornissen.
- Netelroos (urticaria).
- Scheuren van een pees.
- Lage kaliumspiegel in het bloed wat spierzwakte, zenuwachtige bewegingen en abnormaal hartritme kan veroorzaken.
- Een stijging van de vetspiegels in het bloed (cholesterol en triglyceriden).
- Een daling van de fosfaatspiegels in het bloed.
- Angst.

**Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1000 mensen):**

- Ernstige verhoging van de bloeddruk.
- Ernstige afname van bloedcellen wat eerder zwakte, blauwe plekken of infecties kan veroorzaken.
- Ernstige afname van het aantal witte-bloedcellen, wat de kans op infecties kan verhogen (leukopenie).
- Bloedafwijkingen
- Longontsteking (interstitiële longaandoening), wat fataal kan zijn.
- Een stijging van lactaatdehydrogenase (een bloedenzym).
- Ernstige infecties (waaronder sepsis) genoemd, welke fataal kunnen zijn.
- Hepatitis (leverontsteking).
- Geelverkleuring van de huid of het oogwit, veroorzaakt door lever- of bloedproblemen (geelzucht).

**Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):**

- Een infectie gekenmerkt door hoge koorts, ruwe keel, huidwonden en extreme afname van witte bloedlichaampjes (agranulocytose).
- Ontsteking van de alveesklier, wat ernstige buik- en rugpijn kan veroorzaken.
- Ernstige, soms levensbedreigende reacties (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme).
- Ernstige allergische reactie.
- Ontsteking van de kleine bloedvaten (vasculitis, inclusief necrotiserende vasculitis van de huid).
- Problemen met de zenuwen in de armen en benen (perifere neuropathie),
- Ernstig leverletsel (zoals leverinsufficiëntie of necrose) die fataal kan zijn.

**Niet bekende bijwerkingen (kunnen met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):**

- Nierinsufficiëntie.
- Abnormale verlaging van de urinezuurspiegels in uw bloed.

- Omkeerbare mannelijke onvruchtbaarheid.
- Lupus ter hoogte van de huid (gekaracteriseerd door huiduitslag/rode vlekken van delen van de huid die aan licht worden blootgesteld).
- Psoriasis (eerste optreden of verergering ervan).

Krijgt u veel last van één van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Tabletten in flessen: bewaren beneden 30°C.

Tabletten in blisterverpakking: bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is leflunomide.
  - Elke Leflunomide Teva 20 mg filmomhulde tablet bevat 20 mg leflunomide
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: lactosemonohydraat, povidon, crospovidon type A, voorverstijfseld zetmeel (maïs), talk, watervrij colloïdaal silica, lactose watervrij en magnesiumstearaat.
  - Tabletomhulling: titaandioxide, hypromellose, macrogol 400, ijzeroxide geel, polysorbaat, chinolinegeel aluminium lake en indigokarmijn aluminium lake.

### Hoe ziet dit middel eruit en hoeveel zit er in een verpakking

Leflunomide Teva 20 mg filmomhulde tabletten zijn donker beige, driehoekig gevormde, filmomhulde tabletten met de inscriptie “20” op één zijde en “L” op de andere zijde.

Leflunomide Teva verpakt in flessen zijn verkrijgbaar in verpakgroottes à 30 en 100 filmomhulde tabletten.

Leflunomide Teva in blisterverpakkingen zijn verkrijgbaar in verpakgroottes à 28, 30 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Teva Pharma B.V.  
 Computerweg 10  
 3542 DR Utrecht  
 Nederland

Fabrikanten:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Hongarije

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG  
Verenigd Koninkrijk

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier  
89107 Sens  
Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Magyarország Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Drugsales Ltd.  
Tel: +356 21 419070

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: (49) 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97 00 7

**España**

Teva Pharma, S.L.U  
Tél: +(34) 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +(48) 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +(39) 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 784 980

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: (351) 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +(421) 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +(46) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +(44) 1977 628500

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.