

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leflunomide ratiopharm 10 mg filmomhulde tabletten
Leflunomide ratiopharm 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Leflunomide ratiopharm 10 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg leflunomide.

Leflunomide ratiopharm 20 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg leflunomide.

Hulpstoffen met bekend effect

Leflunomide ratiopharm 10 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 76 mg lactose en 0,06 mg sojalecithine.
Leflunomide ratiopharm 20 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 152 mg lactose en 0,12 mg sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Leflunomide ratiopharm 10 mg filmomhulde tabletten
Witte tot bijna witte, ronde filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 6 mm.

Leflunomide ratiopharm 20 mg filmomhulde tabletten
Witte tot bijna witte, ronde filmomhulde tablet met een diameter van 8 mm en een breukgleuf aan één zijde van de tablet. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Leflunomide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met

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

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

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
- daarna elke acht weken (zie rubriek 4.4).

Dosering

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

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

Speciale populaties

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

Wijze van toediening

Leflunomide ratiopharm 10 mg filmomhulde tabletten

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

Leflunomide ratiopharm 20 mg filmomhulde tabletten

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid (met name bij eerder Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse of erythema multiforme) voor de werkzame stof, voor de belangrijkste werkzame metabool teriflunomide, voor pinda's of soja of voor een 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 of artritis psoriatica.

- Patiënten met ernstige infecties (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, omdat er onvoldoende klinische ervaring is in deze patiëntengroep.
- Patiënten met een ernstige hypoproteïnemie, b.v. bij nefrotisch syndroom.
- Zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptie toepassen gedurende de behandeling met leflunomide en daarna, zolang de plasmaspiegels van de actieve metaboliet boven de 0,02 mg/l zijn (zie rubriek 4.6). Zwangerschap dient te worden uitgesloten voordat de behandeling met leflunomide wordt gestart.
- Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Voor washout-procedures en andere aanbevolen maatregelen bij 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 voorafgaand aan 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 metaboliet van leflunomide, A771726, een hoge eiwitbinding heeft en uitgescheiden wordt via hepatische omzetting en uitscheiding via de gal, is het te verwachten dat de plasmaspiegels van A771726 verhoogd zijn in patiënten met hypoproteïnemie. Leflunomide

ratiopharm 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, leukocytendifferentiatie en het aantal trombocyten) uitgevoerd worden voor het starten van de leflunomidebehandeling alsook iedere 2 weken gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling en iedere 8 weken daarna.

Bij patiënten met reeds bestaande anemie, leukopenie en/of trombocytopenie alsmede 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, moeten Leflunomide ratiopharm en iedere andere beenmergremmende behandeling gestaakt worden en een leflunomide wash-out-procedure gestart worden.

Combinaties met andere behandelingen

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

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

Overschakelen op andere behandelingen

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

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

Huidreacties

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

Zeer zeldzame gevallen van Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gerapporteerd bij patiënten die met leflunomide behandeld werden. Zodra er huid- en/of mucosale reacties gezien worden die deze ernstige reacties doen vermoeden, moeten Leflunomide ratiopharm 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.

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

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

Infecties

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

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

Ademhalingsreacties

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

Perifere neuropathie

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

Colitis

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

Bloeddruk

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

Voortplanting (aanbevelingen voor mannen)

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

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

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

Washout-procedure

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

Interferentie bij de bepaling van geïoniseerde calciumgehalten

Er kunnen ten onrechte geringere waarden van geïoniseerde calciumgehalten worden gemeten bij patiënten die behandeld worden met leflunomide en/of teriflunomide (de actieve metaboliet van leflunomide), afhankelijk van het type analyseapparaat dat daarvoor wordt gebruikt (bv. bloedgasanalyseerder). Daarom moet de aannemelijkheid van het waargenomen verlaagde geïoniseerde calciumgehalte nader worden onderzocht bij patiënten die met leflunomide of teriflunomide worden behandeld. In geval van twijfelachtige metingen wordt aangeraden de totale albumine-gecorrigeerde serumcalciumconcentratie te bepalen.

Hulpstoffen

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Meer bijwerkingen kunnen optreden in het geval van recent 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.

Methotrexaat

In een kleine studie (n=30) waarin leflunomide (10 tot 20 mg per dag) tezamen werd gebruikt met methotrexaat (10 tot 25 mg per week) werd een 2- tot 3-voudige verhoging van de leverenzymen waargenomen bij 5 van de 30 patiënten. Alle verhogingen verdwenen, twee bij voortzetting van het gebruik van beide geneesmiddelen en drie na het staken van leflunomide. Een meer dan 3-voudige verhoging werd waargenomen bij 5 andere patiënten. Deze verhogingen verdwenen ook, twee bij voortzetting van het gebruik van beide geneesmiddelen en 3 na het staken van leflunomide.

Bij patiënten met reumatoïde artritis werd geen farmacokinetische interactie aangetoond tussen leflunomide (10-20 mg/dag) en methotrexaat (10-25 mg/week).

Vaccinaties

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinaties tijdens de behandeling met leflunomide. Vaccinatie met levende, verzwakte vaccins wordt echter niet aanbevolen. De lange halfwaardetijd van leflunomide dient in aanmerking te worden genomen wanneer toediening van een levend, verzwakt vaccin na het stoppen met Leflunomide ratiopharm wordt overwogen.

Warfarine en andere coumarine-anticoagulantia

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

NSAID's/Corticosteroiden

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

Effect van andere geneesmiddelen op leflunomide:

Cholestyramine of actieve kool

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

CYP450-remmers en -inductoren

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

Effect van leflunomide op andere geneesmiddelen:

Orale anticonceptiva

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

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

Effect op repaglinide (CYP2C8-substraat)

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

Effect op cafeïne (CYP1A2-substraat)

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

Effect op substraten van organisch-aniontransporter 3 (OAT3)

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

Effect op substraten van BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein* [borstkankerresistentie-eiwit]) en/of de organisch-aniontransporterende polypeptiden B1 en B3 (OATP1B1/B3)

Er was een stijging van de gemiddelde C_{max} en AUC van rosuvastatine (met respectievelijk 2,65 en 2,51 maal) na herhaalde doses A771726. Er was echter geen duidelijke impact van deze stijging in de blootstelling aan rosuvastatine in het plasma op de HMG-CoA-reductasewerking. Indien samen gebruikt, mag de dosis rosuvastatine niet hoger zijn dan 10 mg eenmaal daags. Voor andere substraten van BCRP (bijv. methotrexaat, topotecan, sulfasalazine, daunorubicine, doxorubicine) en de OATP-familie met in de eerste plaats HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. simvastatine, atorvastatine, pravastatine, methotrexaat, nateglinide, repaglinide, rifampicine) is ook voorzichtigheid geboden bij een gelijktijdige toediening. De patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en

symptomen van een te grote blootstelling aan de geneesmiddelen, en een daling van de dosis van deze geneesmiddelen moet worden overwogen.

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

Er was een stijging van de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-24} van ethinylestradiol (met respectievelijk 1,58 en 1,54 maal), en van de C_{max} and AUC_{0-24} van levonorgestrel (met respectievelijk 1,33 en 1,41 maal) na herhaalde doses A771726. Hoewel deze interactie naar verwachting geen negatieve invloed zal hebben op de werkzaamheid van orale anticonceptiva, moet toch goed worden nagedacht over de soort orale anticonceptiva die worden gebruikt.

Effect op warfarine (CYP2C9-substraat)

Herhaalde doses met A771726 hadden geen effect op de farmacokinetiek van S-warfarine, wat erop wijst dat A771726 geen remmer of inductor van CYP2C9 is. Er werd echter een daling met 25% waargenomen in de piekwaarden van de internationale genormaliseerde ratio (international normalised ratio, INR) toen A771726 samen met warfarine werd toegediend in vergelijking met enkel warfarine. Daarom moet de INR, als eveneens warfarine wordt toegediend, nauwgezet worden gecontroleerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De actieve metaboliet van leflunomide A771726 veroorzaakt waarschijnlijk ernstige aangeboren afwijkingen bij gebruik tijdens de zwangerschap. Leflunomide ratiopharm 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 vergelykingsgroepen (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 ten minste 14 dagen. Als beide plasmaconcentraties lager dan 0,02 mg/l zijn, wordt er geen teratogeen risico verwacht.

Voor meer informatie over de testen, kunt u contact opnemen met de vergunninghouder 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 ten minste 14 dagen en een wachttijd van anderhalve maand tussen het eerste voorkomen van een plasmaconcentratie lager dan 0,02 mg/l en de bevruchting.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient 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.

Vruchtbaarheid

De resultaten van vruchtbaarheidsstudies bij dieren hebben geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond, maar er werden ongewenste effecten waargenomen op de mannelijke voortplantingsorganen in herhaalde-dosis toxiciteitsstudies (zie rubriek 5.3).

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

In geval van bijwerkingen zoals duizeligheid kan het vermogen van de patiënt om zich te concentreren en 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, paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid, diarree, misselijkheid, braken, stoornissen van het mondslijmvlies (bijv. afteuze stomatitis, mondulceratie), buikpijn, toegenomen haarverlies, eczeem, rash (inclusief maculo-papulaire rash), pruritus, droge huid, tenosynovitis, gestegen CPK, anorexie, gewichtsverlies (gewoonlijk onbeduidend), asthenie, lichte allergische reacties en stijging van de leverparameters (transaminasen (in het bijzonder ALT), minder vaak gamma-GT, alkalisch fosfatase, bilirubine).

Classificatie van verwachte frequenties:

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

Binnen iedere frequentiegroep worden 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).

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief 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), welke fataal kan zijn

Niet bekend: pulmonale hypertensie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: colitis waaronder microscopische colitis zoals lymfocytair colitis, collageneuze colitis, diarree, misselijkheid, overgeven, aandoeningen aan het mondslijmvlies (bijv. stomatitis met aften en ulceratie in de mond), buikpijn

Soms: smaakstoornissen

Zeer zelden: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: toegenomen haaruitval, eczeem, uitslag (waaronder maculopapulaire uitslag), pruritus, droge huid
Soms: urticaria
Zeer zelden: toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme
Niet bekend: cutane lupus erythematosus, pustulaire psoriasis of verergering van psoriasis, geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), huidulcus

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: tenosynovitis
Soms: peesruptuur

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: nierinsufficiëntie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: marginale (reversibele) afnamen van de spermaconcentratie, het totaal aantal spermacellen en de snelle progressieve motiliteit

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: anorexie, gewichtsverlies (gewoonlijk onbeduidend), asthenie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn meldingen van chronische overdosering bij patiënten die leflunomide 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 ratiopharm de meest voorkomende was diarree, buikpijn, leukopenie, anemie en verhoogde leverfunctietests.

Behandeling

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

Toediening van actieve kool (poeder waarvan een suspensie werd bereid) per os of via een maagsonde (gedurende 24 uur elke 6 uur 50 g) bleek de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet A771726 te verlagen met 37% in 24 uur en met 48% in 48 uur. Deze washout-procedures kunnen worden herhaald, als dit klinisch noodzakelijk is.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Humane farmacologie

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

Farmacologie bij dieren

Leflunomide is in diersystemen 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 diersystemen 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.

Werkingmechanisme

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis

De werkzaamheid van leflunomide bij de behandeling van reumatoïde artritis werd aangetoond in 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 aan 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 aan 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 aan 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 aan groepen met leflunomide 20 mg/dag (n=182), 7,5 mg/week methotrexaat toenemend tot 15 mg/week (n=182), of placebo (n=118). Alle patiënten kregen twee maal daags 1 mg folaat. De behandelingsduur was 12 maanden.

Leflunomide was, met een dagelijkse dosis van ten minste 10 mg (10 tot 25 mg in studie YU203, 20 mg in studies MN301 en US301), statistisch significant beter dan placebo in het verminderen van

de kenmerken en symptomen van reumatoïde artritis in alle 3 placebo-gecontroleerde onderzoeken. De ACR (American College of Rheumatology) response scores in studie YU203 waren 27,7% voor placebo, 31,9% voor 5 mg, 50,5% voor 10 mg en 54,5% voor 25 mg/dag. In de fase III onderzoeken waren de ACR response scores voor leflunomide 20 mg/dag versus placebo 54,6% versus 28,6% (studie MN301) en 49,4% versus 26,3% (studie US301). Na 12 maanden actieve behandeling waren de ACR response-scores bij patiënten die leflunomide gebruiken 52,3% (studies MN301/303), 50,5% (studie MN302) en 49,4% (studie US301) vergeleken met 52,3% (studies MN301/303) bij patiënten die sulfasalazine gebruiken, 64,8% (studie MN302) en 43,9% (studie US301) bij patiënten die methotrexaat gebruiken. 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 werkzaamheidparameters. Er werd geen verschil waargenomen tussen leflunomide en sulfasalazine (studie MN301). Het effect van de leflunomidebehandeling was duidelijk bij 1 maand, stabiliseerde bij 3 tot 6 maanden en zette voort gedurende de gehele behandeling.

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroep non-inferiority studie vergeleek de relatieve werkzaamheid van twee verschillende dagelijkse onderhoudsdoseringen van leflunomide, 10 & 20 mg. Uit de resultaten kan geconcludeerd worden dat de effectiviteit van de 20 mg onderhoudsdosering beter was, 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.

Artritis psoriatica

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

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

Postmarketing studies

Een gerandomiseerde studie evalueerde het responspercentage van klinische werkzaamheid bij DMARD-naïeve patiënten ($n=121$) met beginnende RA die 20 mg of 100 mg leflunomide kregen in twee parallelle groepen gedurende de initiële dubbelblinde periode van drie dagen. De initiële periode werd gevolgd door een open-label onderhoudsperiode van 3 maanden waarin beide groepen leflunomide 20 mg per dag kregen. Er werd geen incrementeel globaal voordeel waargenomen in de bestudeerde populatie bij gebruik van een schema met oplaaddosis. De veiligheidsgegevens die in beide behandelingsgroepen werden verkregen, stemden overeen met het bekende veiligheidsprofiel

van leflunomide; de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen en verhoogde leverenzymen neigde echter hoger te zijn bij de patiënten die de oplaaddosis van 100 mg leflunomide hadden gekregen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Leflunomide wordt in de darmwand en de lever snel omgezet in de actieve metaboliet A771726 via first-pass-metabolisme ("ring-opening").

In een studie met radioactief gemerkt (^{14}C)-leflunomide bij drie gezonde vrijwilligers werd geen onveranderd leflunomide aangetoond in plasma, urine of feces. In andere studies werden echter zelden plasmaspiegels van onveranderd leflunomide gevonden in het ng/ml bereik.

De enige radioactief gemerkte metaboliet die in plasma werd aangetoond was A771726. Deze metaboliet is in wezen verantwoordelijk voor alle *in vivo* activiteit van leflunomide.

Absorptie

Gegevens over uitscheiding uit de studie met (^{14}C)-leflunomide geven aan dat ten minste 82 tot 95% van de dosis geabsorbeerd wordt. De tijd om de maximale plasmaconcentraties A771726 te bereiken is zeer variabel; piekplasmaspiegels kunnen optreden tussen 1 en 24 uur na eenmalige toediening.

Leflunomide kan met voedsel worden gegeven, aangezien de mate van absorptie vergelijkbaar is met voedsel 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 µg/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 therapeutische concentratiebereik. De binding van A771726 schijnt licht verminderd te zijn en meer variabel in plasma van patiënten met reumatoïde artritis of chronisch nierfalen. De hoge eiwitbinding van A771726 kan tot verdringing leiden van andere geneesmiddelen met een hoge eiwitbinding. In vitro interactiestudies naar plasma-eiwitbinding met warfarine bij klinisch relevante concentraties toonde echter geen interactie. Vergelijkbare studies toonden aan dat ibuprofen en diclofenac A771726 niet verdrongen, terwijl de niet-gebonden fractie A771726 2 tot 3 maal verhoogd wordt in de aanwezigheid van tolbutamide. A771726 verdrong ibuprofen, diclofenac en tolbutamide, maar de niet-gebonden fractie van deze geneesmiddelen wordt slechts met 10% tot 50% verhoogd. Er zijn geen aanwijzingen dat deze effecten klinisch relevant zijn. In overeenstemming met de hoge eiwitbinding, heeft A771726 een laag schijnbaar verdelingsvolume (ongeveer 11 liter). Er is geen bijzondere opname in de 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-celfracties. Interactiestudies met cimetidine (een niet-specifieke remmer van cytochroom P450) en rifampicine (een stof die cytochroom P450 niet-specifiek induceert) geven aan dat *in vivo* CYP enzymen enigszins betrokken zijn bij het metabolisme van leflunomide.

Eliminatie

Eliminatie van A771726 is langzaam en wordt gekarakteriseerd door een schijnbare klaring van 31 ml/uur. De eliminatiehalfwaardetijd in patiënten is ongeveer 2 weken. Na toediening van een dosis radioactief gemerkt leflunomide, werd de radioactiviteit gelijkelijk uitgescheiden in de feces, waarschijnlijk door uitscheiding via de gal, en in de urine. A771726 kon 36 dagen na een enkelvoudige toediening nog in de urine en in de feces worden aangetoond. De voornaamste metabolieten in de urine waren glucuronide producten afgeleid van leflunomide (voornamelijk in de monsters van 0 tot 24 uur) en een 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, welke echter niet veroorzaakt werd door extractie van het geneesmiddel 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 ≤ 40 kg een verminderde systemische blootstelling hebben (gemeten aan C_{ss}) van A771726 (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Farmacokinetische gegevens bij ouderen (> 65 jaar) zijn beperkt, maar komen overeen met die bij 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 maagdarmkanaal, de huid, de milt, de thymus en de lymfeklieren zijn.

De voornaamste effecten waren anemie, leukopenie, verminderde aantallen bloedplaatjes en panmyelopathie en deze zijn een weerspiegeling van het basale werkingsmechanisme van het middel (remming van de DNA-synthese). Bij ratten en honden werden Heinz-lichaampjes en /of Howell-Jolly-lichaampjes gevonden. Andere effecten welke gevonden werden op het hart, de lever, de cornea en de luchtwegen, konden verklaard worden als infecties ten gevolge van de immunosuppressie.

Toxiciteit bij dieren werd gevonden in doses welke 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 bij 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

Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose

Wijnsteenzuur

Natriumlaurylsulfaat

Magnesiumstearaat

Film-coating

Lecithine (sojabonen)

Poly(vinylalcohol)

Talk

Titaandioxide (E171)

Xanthaangom

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

40 ml-fles met een brede hals van HDPE, met een schroefdop van polypropyleen met geïntegreerde houder voor droogmiddel (witte silicagel), met daarin 30 of 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

Leflunomide ratiopharm 10 mg filmomhulde tabletten

EU/1/10/654/001

EU/1/10/654/002

Leflunomide ratiopharm 20 mg filmomhulde tabletten

EU/1/10/654/003

EU/1/10/654/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 november 2010

Datum van laatste verlenging: 19 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
DE-48159 Münster
Duitsland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Duitsland

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal verzekeren dat alle artsen van wie verwacht wordt dat ze Leflunomide ratiopharm 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 in geval van verhoogde ALT-waarden.
- Het geïdentificeerde risico op synergetische hepato- of hematotoxiciteit bij combinatietherapie met andere DMARDs (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 immunodepressieve 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.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat elke verandering in het veiligheidsprofiel van het referentiegeneesmiddel die het noodzakelijk maakt om het Risk Management Plan of de Productinformatie te wijzigen, onmiddellijk wordt geïmplementeerd voor Leflunomide ratiopharm.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Leflunomide ratiopharm 10 mg filmomhulde tabletten
leflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg leflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en sojalecithine. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

EU/1/10/654/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/10/654/002 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Leflunomide ratiopharm 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leflunomide ratiopharm 10 mg tabletten
leflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg leflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en sojalecithine. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet
30 tabletten
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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

ratiopharm GmbH

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

EU/1/10/654/001 30 filmomhulde tabletten

EU/1/10/654/002 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Leflunomide ratiopharm 20 mg filmomhulde tabletten
leflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg leflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en sojalecithine. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

EU/1/10/654/003 30 filmomhulde tabletten
EU/1/10/654/004 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Leflunomide ratiopharm 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leflunomide ratiopharm 20 mg tabletten
leflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 20 mg leflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en sojalecithine. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet
30 tabletten
100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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

ratiopharm GmbH

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

EU/1/10/654/003 30 filmomhulde tabletten

EU/1/10/654/004 100 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Leflunomide ratiopharm, 10 mg filmomhulde tabletten leflunomide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- 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 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. Wat is Leflunomide ratiopharm en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Leflunomide ratiopharm en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Leflunomide ratiopharm behoort tot een groep van geneesmiddelen die anti-reumamiddelen worden genoemd.

Leflunomide ratiopharm wordt gebruikt om volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis of actieve artritis psoriatica te behandelen.

Symptomen van reumatoïde artritis 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).

Symptomen van actieve artritis psoriatica zijn onder andere ontsteking van gewrichten, zwelling, moeilijk bewegen, pijn en rode, schilferige huidvlekken (huidletsels).

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U heeft ooit een **allergische** reactie gehad op leflunomide (vooral als u een ernstige huidreactie heeft gehad, vaak gepaard gaand met koorts, gewrichtspijn, rode vlekken op de huid, of blaren (Stevens-Johnson syndroom)), op pinda's of soja of op een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Of indien u allergisch bent voor teriflunomide (gebruikt om multiple sclerose te behandelen).
- U heeft **leverproblemen**.
- U heeft matige tot ernstige **nierproblemen**.
- U heeft een zeer laag aantal **eiwitten in uw bloed** (hypoproteïnemie).
- U lijdt aan een aandoening die uw **immuunsysteem** aantast (b.v. AIDS).
- U heeft problemen met uw **beenmerg** of u heeft een laag aantal rode of witte bloedcellen of een verminderd aantal bloedplaatjes.
- U lijdt aan een **ernstige infectie**.

- U bent **zwanger**, denkt dat u zwanger kan zijn, of u geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u ooit **een longontsteking** (interstitiële longaandoening) heeft gehad.
- als u ooit tuberculose heeft gehad of in nauw contact bent geweest met iemand die **tuberculose** heeft of heeft gehad. Uw arts kan testen uitvoeren om na te gaan of u tuberculose heeft.
- als u een **man** bent en een kind wil verwekken. Aangezien het niet uitgesloten kan worden dat Leflunomide ratiopharm overgaat in het sperma, moet een betrouwbare anticonceptiemethode gebruikt worden tijdens de behandeling met Leflunomide ratiopharm. Mannen die een kind willen verwekken, moeten contact opnemen met hun arts die hen kan adviseren te stoppen met de inname van Leflunomide ratiopharm en bepaalde geneesmiddelen in te nemen om Leflunomide ratiopharm snel en in voldoende mate uit hun lichaam te verwijderen. U zult dan een bloedtest moeten ondergaan om zeker te zijn dat Leflunomide ratiopharm voldoende uit uw lichaam is verwijderd en daarna moet u nog ten minste 3 maanden wachten voor u een kind gaat verwekken.
- als bij u **een specifiek bloedonderzoek moet worden uitgevoerd (bepaling van het calciumgehalte)**. Er kan ten onrechte een laag calciumgehalte worden vastgesteld.
- als u een **zware operatie** moet ondergaan of onlangs heeft ondergaan, of als u **na een operatie** nog steeds een **niet-genezen wond** heeft. Dit middel kan de wondgenezing verstoren.

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

Initieel komt DRESS voor als griepachtige symptomen en huiduitslag op het gezicht; gevolgd door meer verspreide huiduitslag en hoge temperatuur, verhoogde waarden van leverenzymen in het bloed, een verhoging van het aantal van een bepaalde soort witte bloedcellen (eosinofilie) en vergrote lymfeknopen.

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

Vertel het uw arts als u onverklaarde chronische diarree heeft. Uw arts kan besluiten aanvullende tests uit te voeren om de oorzaak vast te stellen.

Vertel het uw arts als u een huidzweer krijgt tijdens de behandeling met Leflunomide ratiopharm (zie ook rubriek 4).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Leflunomide ratiopharm wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Leflunomide ratiopharm nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit omvat ook vrij verkrijgbare geneesmiddelen.

Dit is bijzonder belangrijk als u:

- andere geneesmiddelen voor **reumatoïde artritis** inneemt zoals anti-malariamiddelen (bijv. chloroquine en hydroxychloroquine), intramusculaire of orale goudverbindingen, D-penicillamine, azathioprine en andere immunosuppressieve geneesmiddelen (bijv. methotrexaat) aangezien deze combinaties niet wenselijk zijn;

- warfarine en andere orale geneesmiddelen die gebruikt worden om het bloed te verdunnen, want controle is nodig om het risico op bijwerkingen van dit geneesmiddel te verminderen;
- teriflunomide voor multiple sclerose;
- repaglinide, pioglitazon, nateglinide of rosiglitazon voor diabetes;
- daunorubicine, doxorubicine, paclitaxel of topotecan voor kanker;
- duloxetine voor depressie, urine-incontinentie of een nierziekte bij diabetici;
- alosetron voor de behandeling van ernstige diarree;
- theofylline voor astma;
- tizanidine, een spierontspanner;
- orale anticonceptiemiddelen (met ethinylestradiol en levonorgestrel);
- cefaclor, benzylpenicilline (penicilline G), ciprofloxacin voor infecties;
- indomethacine, ketoprofen voor pijn of ontsteking;
- furosemide voor hartaandoeningen (diureticum, plasmiddel);
- zidovudine voor een hiv-infectie;
- rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine, pravastatine voor hypercholesterolemie (hoge cholesterol);
- sulfasalazine voor inflammatoire darmziekte of reumatoïde artritis;
- **het geneesmiddel genoemd colestyramine (gebruikt om een hoge cholesterolspiegel te verlagen) of actieve kool** gebruikt aangezien deze geneesmiddelen de hoeveelheid Leflunomide ratiopharm die geabsorbeerd wordt door het lichaam, kunnen verminderen;

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

Vaccinaties

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

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Leflunomide ratiopharm kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Leflunomide ratiopharm **niet in** als u zwanger bent of denkt dat u **zwanger** zou kunnen zijn.

Als u zwanger bent of zwanger wordt terwijl u Leflunomide ratiopharm inneemt, is het risico op een baby met ernstige geboortefwijkingen verhoogd.

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

Vertel uw arts als u van plan bent zwanger te worden na het stoppen met Leflunomide ratiopharm, aangezien u zeker moet weten dat alle sporen van Leflunomide ratiopharm uit uw lichaam verwijderd zijn vóór u probeert zwanger te worden. Dit kan tot 2 jaar duren. Deze wachtperiode kan verkort worden tot enkele weken door bepaalde geneesmiddelen te nemen die de verwijdering van Leflunomide ratiopharm uit uw lichaam versnellen.

In beide gevallen moet een bloedtest worden gedaan om er zeker van te zijn dat Leflunomide ratiopharm in voldoende mate uit het lichaam is verwijderd en dan dient u ten minste een maand te wachten om zwanger te mogen worden.

Voor meer informatie over de tests kunt u contact opnemen met uw arts.

Als u vermoedt dat u zwanger bent terwijl u Leflunomide ratiopharm gebruikt of in de twee jaar na het stoppen met de behandeling, dient u **onmiddellijk** contact op te nemen met uw arts voor een zwangerschapstest. Als de test bevestigt dat u zwanger bent, kan uw arts u een behandeling met

bepaalde geneesmiddelen voorstellen om Leflunomide ratiopharm snel en in voldoende mate uit uw lichaam te verwijderen, aangezien dat het risico voor uw baby kan verkleinen.

Neem Leflunomide ratiopharm **niet in** als u **borstvoeding geeft**, aangezien leflunomide wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Leflunomide ratiopharm 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.

Leflunomide ratiopharm bevat natrium

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

Leflunomide ratiopharm bevat sojalecithine

Als u allergisch bent voor pinda's of soja, mag u dit geneesmiddel niet gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in 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 aanbevolen aanvangsdosis van Leflunomide ratiopharm is eenmaal per dag 100 mg gedurende de eerste drie dagen. Daarna hebben de meeste mensen een dosering nodig van:

- voor reumatoïde artritis: 10 of 20 mg Leflunomide ratiopharm dagelijks, afhankelijk van de ernst van de ziekte.
- voor artritis psoriatica: 20 mg Leflunomide ratiopharm dagelijks.

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

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. Leflunomide ratiopharm wordt gewoonlijk langdurig gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer van Leflunomide ratiopharm heeft ingenomen dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts en vraag medisch advies. Als het mogelijk is, neem dan de overgebleven tabletten of het doosje mee om aan uw arts te laten zien.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosering vergeten bent, neem deze dan in zodra u dit merkt, maar niet als het bijna tijd is voor de volgende dosis. 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 ratiopharm:

- 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, geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)), zie rubriek 2.

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 problemen met de longen (interstitiële longaandoening of pulmonale hypertensie).
- 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 afname van het aantal witte bloedlichaampjes (leukopenie),
- lichte allergische reacties,
- verlies van eetlust, gewichtsverlies (meestal onbetekenend),
- vermoeidheid (asthenie),
- hoofdpijn, duizeligheid,
- abnormale gewaarwordingen op de huid zoals tintelingen (paresthesie),
- lichte verhoging van de bloeddruk,
- colitis,
- diarree,
- misselijkheid, overgeven,
- ontsteking van de mond of mondzweren,
- buikpijn,
- een verhoging van de uitslagen van sommige levertesten,
- toegenomen haaruitval,
- eczeem, droge huid, huiduitslag, jeuk,
- tendinitis (pijn veroorzaakt door ontsteking van het membraan rond de pezen, gewoonlijk in de voeten of de handen),
- een stijging van sommige enzymen in het bloed (creatine fosfokinase),
- 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 (bloedarmoede) en een afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie),
- een daling van de kaliumspiegel in het bloed,
- angst,
- smaakstoornissen,
- urticaria (netelroos),
- scheuren van een pees,
- een stijging van de vetspiegels in het bloed (cholesterol en triglyceriden),
- een daling van de fosfaatspiegels in het bloed.

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

- een toename van het aantal bloedcellen, eosinofielen genoemd (eosinofilie); een lichte vermindering van het aantal witte bloedlichaampjes (leukopenie); een daling van het aantal van alle bloedlichaampjes (pancytopenie),
- ernstige verhoging van de bloeddruk,
- longontsteking (interstitiële longaandoening),
- een toename van de uitslagen van sommige levertesten, welke zich kunnen ontwikkelen tot ernstige aandoeningen zoals hepatitis en geelzucht,
- ernstige infecties, sepsis genoemd, welke fataal kunnen zijn,
- een stijging van sommige enzymen in het bloed (lactaatdehydrogenase).

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

- een duidelijke verlaging van sommige witte bloedlichaampjes (agranulocytose),
- hevige en mogelijk ernstige allergische reacties,
- ontsteking van de bloedvaten (vasculitis, inclusief necrotiserende vasculitis van de huid),
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis),
- ernstige leverletsels, zoals leverinsufficiëntie of necrose die fataal kan zijn,
- ernstige, soms levensbedreigende reacties (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme).

Andere bijwerkingen zoals nierfalen, een verlaging van de urinezuurspiegels in uw bloed, pulmonale hypertensie, mannelijke onvruchtbaarheid (die omkeerbaar is wanneer de behandeling met dit middel wordt gestopt), 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), DRESS en een huidzweer (ronde, open wond in de huid waar doorheen men onderliggend weefsel kan zien) kunnen ook optreden met een niet bekende frequentie.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en op de fles na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze 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. Eén filmomhulde tablet bevat 10 mg leflunomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, wijnsteenzuur, natriumlaurylsulfaat en magnesiumstearaat in de

tabletkern en lecithine (sojabonen), poly(vinylalcohol), talk, titaandioxide (E171) en xanthangom in het tablet-omhulsel.

Hoe ziet Leflunomide ratiopharm eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Leflunomide ratiopharm 10 mg filmomhulde tabletten zijn wit tot bijna wit en rond met een diameter van ongeveer 6 mm.

De tabletten zijn verpakt in flessen.

Verpakkingsgrootten van 30 of 100 filmomhulde tabletten per fles zijn verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3,
89079 Ulm
Duitsland

Fabrikant

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Duitsland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Duitsland

Neem voor alle informatie over 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./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal

Norge

Teva Norway AS

Tel: +372 6610801

Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Leflunomide ratiopharm 20 mg filmomhulde tabletten leflunomide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- 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 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. Wat is Leflunomide ratiopharm en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Leflunomide ratiopharm en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Leflunomide ratiopharm behoort tot een groep van geneesmiddelen die anti-reumamiddelen worden genoemd.

Leflunomide ratiopharm wordt gebruikt om volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis of actieve artritis psoriatica te behandelen.

Symptomen van reumatoïde artritis 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).

Symptomen van actieve artritis psoriatica zijn onder andere ontsteking van gewrichten, zwelling, moeilijk bewegen, pijn en rode, schilferige huidvlekken (huidletsels).

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U heeft ooit een **allergische** reactie gehad op leflunomide (vooral als u een ernstige huidreactie heeft gehad, vaak gepaard gaand met koorts, gewrichtspijn, rode vlekken op de huid, of blaren (Stevens-Johnson syndroom)), op pinda's of soja of op een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Of indien u allergisch bent voor teriflunomide (gebruikt om multipale sclerose te behandelen).
- U heeft **leverproblemen**.
- U heeft matige tot ernstige **nierproblemen**.
- U heeft een zeer laag aantal **eiwitten in uw bloed** hebt (hypoproteïnemie).
- U lijdt aan een aandoening die uw **immuunsysteem** aantast (b.v. AIDS).
- U heeft problemen met uw **beenmerg** of u heeft een laag aantal rode of witte bloedcellen of een verminderd aantal bloedplaatjes.
- U lijdt aan een **ernstige infectie**.

- U bent **zwanger**, denkt dat u zwanger kan zijn of u geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u ooit **een longontsteking** (interstitiële longaandoening) heeft gehad.
- als u ooit tuberculose heeft gehad of in nauw contact bent geweest met iemand die **tuberculose** heeft of heeft gehad. Uw arts kan testen uitvoeren om na te gaan of u tuberculose heeft.
- als u een **man** bent en u wilt een kind verwekken. Aangezien het niet uitgesloten kan worden dat Leflunomide ratiopharm overgaat in het sperma, moet een betrouwbare anticonceptiemethode gebruikt worden tijdens de behandeling met Leflunomide ratiopharm. Mannen die een kind willen verwekken, moeten contact opnemen met hun arts die hen kan adviseren te stoppen met de inname van Leflunomide ratiopharm en bepaalde geneesmiddelen in te nemen om Leflunomide ratiopharm snel en in voldoende mate uit hun lichaam te verwijderen. U zal dan een bloedtest moeten ondergaan om zeker te zijn dat Leflunomide ratiopharm voldoende uit uw lichaam is verwijderd, en daarna moet u nog ten minste 3 maanden wachten tot u een kind gaat verwekken.
- als bij u **een specifiek bloedonderzoek moet worden uitgevoerd (bepaling van het calciumgehalte)**. Er kan ten onrechte een laag calciumgehalte worden vastgesteld.
- als u een **zware operatie** moet ondergaan of onlangs heeft ondergaan, of als u **na een operatie** nog steeds een **niet-genezen wond** heeft. Dit middel kan de wondgenezing verstoren.

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

Initieel komt DRESS voor als griepachtige symptomen en huiduitslag op het gezicht; gevolgd door meer verspreide huiduitslag en hoge temperatuur, verhoogde waarden van leverenzymen in het bloed, een verhoging van het aantal van een bepaalde soort witte bloedcellen (eosinofilie) en vergrote lymfeknopen.

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

Vertel het uw arts als u onverklaarde chronische diarree heeft. Uw arts kan besluiten aanvullende tests uit te voeren om de oorzaak vast te stellen.

Vertel het uw arts als u een huidzweer krijgt tijdens de behandeling met Leflunomide ratiopharm (zie ook rubriek 4).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Leflunomide ratiopharm wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Leflunomide ratiopharm nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit omvat ook vrij verkrijgbare geneesmiddelen.

Dit is bijzonder belangrijk als u:

- andere geneesmiddelen voor **reumatoïde artritis** inneemt zoals anti-malariamiddelen (bijv. chloroquine en hydroxychloroquine), intramusculaire of orale goudverbindingen, D-penicillamine, azathioprine en andere immunosuppressieve geneesmiddelen (bijv. methotrexaat) aangezien deze combinaties niet wenselijk zijn;

- warfarine en andere orale geneesmiddelen die gebruikt worden om het bloed te verdunnen, want controle is nodig om het risico op bijwerkingen van dit geneesmiddel te verminderen;
- teriflunomide voor multiple sclerose;
- repaglinide, pioglitazon, nateglinide of rosiglitazon voor diabetes;
- daunorubicine, doxorubicine, paclitaxel of topotecan voor kanker;
- duloxetine voor depressie, urine-incontinentie of een nierziekte bij diabetici;
- alosetron voor de behandeling van ernstige diarree;
- theofylline voor astma;
- tizanidine, een spierontspanner;
- orale anticonceptiemiddelen (met ethinylestradiol en levonorgestrel);
- cefaclor, benzylpenicilline (penicilline G), ciprofloxacin voor infecties;
- indomethacine, ketoprofen voor pijn of ontsteking;
- furosemide voor hartaandoeningen (diureticum, plasmiddel);
- zidovudine voor een hiv-infectie;
- rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine, pravastatine voor hypercholesterolemie (hoge cholesterol);
- sulfasalazine voor inflammatoire darmziekte of reumatoïde artritis;
- **het geneesmiddel genoemd colestyramine (gebruikt om een hoge cholesterolspiegel te verlagen) of actieve kool** gebruikt aangezien deze geneesmiddelen de hoeveelheid Leflunomide ratiopharm die geabsorbeerd wordt door het lichaam, kunnen verminderen;

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

Vaccinaties

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

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Leflunomide ratiopharm kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Leflunomide ratiopharm **niet in** als u zwanger bent of denkt dat u **zwanger** zou kunnen zijn.

Als u zwanger bent of zwanger wordt terwijl u Leflunomide ratiopharm inneemt, is het risico op een baby met ernstige geboortefwijkingen verhoogd.

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

Vertel uw arts als u van plan bent zwanger te worden na het stoppen met Leflunomide ratiopharm, aangezien u zeker moet weten dat alle sporen van Leflunomide ratiopharm uit uw lichaam verwijderd zijn vóór u probeert zwanger te worden. Dit kan tot 2 jaar duren. Deze wachtperiode kan verkort worden tot enkele weken door bepaalde geneesmiddelen te nemen die de verwijdering van Leflunomide ratiopharm uit uw lichaam versnellen.

In beide gevallen moet een bloedtest worden gedaan om er zeker van te zijn dat Leflunomide ratiopharm in voldoende mate uit het lichaam is verwijderd en dan dient u ten minste een maand te wachten om zwanger te mogen worden.

Voor meer informatie over de tests kunt u contact opnemen met uw arts.

Als u vermoedt dat u zwanger bent terwijl u Leflunomide ratiopharm gebruikt of in de twee jaar na het stoppen met de behandeling, dient u **onmiddellijk** contact op te nemen met uw arts voor een zwangerschapstest. Als de test bevestigt dat u zwanger bent, kan uw arts u een behandeling met

bepaalde geneesmiddelen voorstellen om Leflunomide ratiopharm snel en in voldoende mate uit uw lichaam te verwijderen, aangezien dat het risico voor uw baby kan verkleinen.

Neem Leflunomide ratiopharm **niet in** als u **borstvoeding geeft**, aangezien leflunomide wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Leflunomide ratiopharm 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.

Leflunomide ratiopharm bevat natrium

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

Leflunomide ratiopharm bevat sojalecithine

Als u allergisch bent voor pinda's of soja, mag u dit geneesmiddel niet gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies in 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 aanbevolen aanvangsdosis van Leflunomide ratiopharm is eenmaal per dag 100 mg gedurende de eerste drie dagen. Daarna hebben de meeste mensen een dosering nodig van:

- voor reumatoïde artritis: 10 of 20 mg Leflunomide ratiopharm dagelijks, afhankelijk van de ernst van de ziekte.
- voor artritis psoriatica: 20 mg Leflunomide ratiopharm dagelijks.

Neem de tablet met een ruime hoeveelheid **water** in.

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. Leflunomide ratiopharm wordt gewoonlijk langdurig gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer van Leflunomide ratiopharm heeft ingenomen dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts en vraag medisch advies. Als het mogelijk is, neem dan de overgebleven tabletten of het doosje mee om aan uw arts te laten zien.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosering vergeten bent, neem deze dan in zodra u dit merkt, maar niet als het bijna tijd is voor de volgende dosis. 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 ratiopharm:

- 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, geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)), zie rubriek 2.

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 problemen met de longen (interstitiële longaandoening of pulmonale hypertensie).
- 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 afname van het aantal witte bloedlichaampjes (leukopenie),
- lichte allergische reacties,
- verlies van eetlust, gewichtsverlies (meestal onbetekenend),
- vermoeidheid (asthenie),
- hoofdpijn, duizeligheid,
- abnormale gewaarwordingen op de huid zoals tintelingen (paresthesie),
- lichte verhoging van de bloeddruk,
- colitis,
- diarree,
- misselijkheid, overgeven,
- ontsteking van de mond of mondzweren,
- buikpijn,
- een verhoging van de uitslagen van sommige levertesten,
- toegenomen haaruitval,
- eczeem, droge huid, huiduitslag, jeuk,
- tendinitis (pijn veroorzaakt door ontsteking van het membraan rond de pezen, gewoonlijk in de voeten of de handen),
- een stijging van sommige enzymen in het bloed (creatine fosfokinase),
- 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 (bloedarmoede) en een afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie),
- een daling van de kaliumspiegel in het bloed,
- angst,
- smaakstoornissen,
- urticaria (netelroos),
- scheuren van een pees,
- een stijging van de vetspiegels in het bloed (cholesterol en triglyceriden),
- een daling van de fosfaatspiegels in het bloed.

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

- een toename van het aantal bloedcellen, eosinofielen genoemd (eosinofilie); een lichte vermindering van het aantal witte bloedlichaampjes (leukopenie); een daling van het aantal van alle bloedlichaampjes (pancytopenie),
- ernstige verhoging van de bloeddruk,
- longontsteking (interstitiële longaandoening),
- een toename van de uitslagen van sommige levertesten, welke zich kunnen ontwikkelen tot ernstige aandoeningen zoals hepatitis en geelzucht,
- ernstige infecties, sepsis genoemd, welke fataal kunnen zijn,
- een stijging van sommige enzymen in het bloed (lactaatdehydrogenase).

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

- een duidelijke verlaging van sommige witte bloedlichaampjes (agranulocytose),
- hevige en mogelijk ernstige allergische reacties,
- ontsteking van de bloedvaten (vasculitis, inclusief necrotiserende vasculitis van de huid),
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis),
- ernstige leverletsels, zoals leverinsufficiëntie of necrose die fataal kan zijn,
- ernstige, soms levensbedreigende reacties (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme).

Andere bijwerkingen zoals nierfalen, een verlaging van de urinezuurspiegels in uw bloed, pulmonale hypertensie, mannelijke onvruchtbaarheid (die omkeerbaar is wanneer de behandeling met dit geneesmiddel wordt gestopt), 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), DRESS en een huidzweer (ronde, open wond in de huid waar doorheen men onderliggend weefsel kan zien) kunnen ook optreden met een niet bekende frequentie.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en op de fles na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze 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.
Eén filmomhulde tablet bevat 20 mg leflunomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, wijnsteenzuur, natriumlaurylsulfaat en magnesiumstearaat in de

tabletkern en lecithine (sojabonen), poly(vinylalcohol), talk, titaandioxide (E171) en xanthangom in het tablet-omhulsel.

Hoe ziet Leflunomide ratiopharm eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Leflunomide ratiopharm 20 mg filmomhulde tabletten zijn wit tot bijna wit en rond met een diameter van ongeveer 8 mm en een breukgleuf aan één zijde van de tablet. De tablet kan worden verdeeld in gelijke helften.

De tabletten zijn verpakt in flessen.

Verpakkingsgrootten van 30 of 100 filmomhulde tabletten per fles zijn verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3,
89079 Ulm
Duitsland

Fabrikant

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Duitsland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Duitsland

Neem voor alle informatie over 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./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

Norge

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal
ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.