

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arava 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg leflunomide.

Hulpstof: elke tablet bevat 78 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot bijna witte, ronde filmomhulde tablet, opdruk met ZBN op één zijde

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Leflunomide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

Dosering

De leflunomidetherapie wordt gestart met een begin dosering van 100 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen.

- De aanbevolen onderhoudsdosering voor reumatoïde artritis bedraagt eenmaal daags 10 tot 20 mg leflunomide. Patiënten kunnen gestart worden op 10 mg of 20 mg, afhankelijk van de ernst (activiteit) van de ziekte.

- De aanbevolen onderhoudsdosering voor patiënten met artritis psoriatica is 20 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1)

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

Er wordt geen dosisaanpassing aangeraden bij patiënten met milde nierinsufficiëntie.

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

Kinderpopulatie

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

Toediening

Arava tabletten moeten heel worden ingenomen met voldoende vloeistof. De mate van absorptie van leflunomide wordt niet beïnvloed als het met voedsel wordt ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel (met name bij een eerder Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse of erythema multiforme) of voor een van de hulpstoffen.
- Patiënten met leverinsufficiëntie.
- Patiënten met een ernstige mate van immunodeficiëntie, b.v. AIDS.
- Patiënten met een ernstig verminderde beenmergfunctie of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie als gevolg van andere oorzaken dan reumatoïde artritis of artritis psoriatica.
- Patiënten met ernstige infecties (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, omdat er onvoldoende klinische ervaring is in deze patiëntengroep.
- Patiënten met een ernstige hypoproteïnemie, b.v. bij nefrotisch syndroom.
- Zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptie toepassen gedurende de behandeling met leflunomide en daarna, zolang de plasmaspiegels van de actieve metabooliet boven de 0,02 mg/l zijn (zie rubriek 4.6). Zwangerschap dient te worden uitgesloten voordat de behandeling met leflunomide wordt gestart.
- Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

Leverreacties

Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging, waaronder ook gevallen met een fatale afloop, zijn tijdens de behandeling met leflunomide gerapporteerd. De meeste van deze gevallen traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. In veel gevallen was er sprake van co-medicatie met andere hepatotoxische geneesmiddelen. Het wordt echter noodzakelijk geacht de aanbevelingen voor controle strikt te volgen.

ALT (SGPT) moet voor het starten van de behandeling met leflunomide worden gecontroleerd en met dezelfde frequentie als de bepaling van het complete bloedbeeld (elke 2 weken) gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling en daarna iedere 8 weken.

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

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

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

Hematologische reacties

Tegelijkertijd met ALT, moet een bepaling van het complete bloedbeeld (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 een reeds bestaande anemie, leukopenie en/of trombocytopenie alsook bij patiënten met een verminderde beenmergwerking of diegene met kans op beenmergsuppressies, is het risico van het optreden van hematologische effecten verhoogd. Als dergelijke effecten zich voordoen, dient een wash-out (zie hierboven) om de plasmaspiegels van A771726 te verlagen, in overweging genomen te worden.

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

Combinaties met andere behandelingen

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

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

Overschakelen op andere behandelingen

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

Evenzo kan een recente behandeling met hepatotxische of hematotxische geneesmiddelen (b.v. methotrexaat) leiden tot meer bijwerkingen. Derhalve dient het starten met een 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 zijn gerapporteerd bij patiënten die met leflunomide behandeld werden. Zodra er huid en/of mucosale reacties gezien worden die deze ernstige reacties doen vermoeden, moet Arava en alle andere mogelijk gerelateerde behandeling gestaakt worden en onmiddellijk een leflunomide wash-out-procedure gestart worden. Een volledige wash-out-procedure is dan essentieel. In dergelijke gevallen is hernieuwde blootstelling aan leflunomide gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

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 dienen zoals hieronder beschreven wordt.

Patiënten met een positieve tuberculineractie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd vanwege het risico van reactivering van de tuberculose.

Ademhalingsreacties

Interstitiële longaandoeningen zijn gemeld tijdens de behandeling met leflunomide (zie rubriek 4.8). Interstitiële longaandoening is een potentieel fatale aandoening, welke acuut kan optreden tijdens de behandeling. Pulmonaire symptomen, zoals hoesten en dyspnoe, kunnen een reden zijn voor het staken van de therapie en voor verder onderzoek, waar gepast.

Bloeddruk

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

Voortplanting (aanbevelingen voor mannen)

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

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

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

Washout-procedure

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

Lactose

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen onder volwassenen uitgevoerd.

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

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

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

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

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

De enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van leflunomide en de metabolieten zijn niet precies bekend. Een *in vivo* interactiestudie met cimetidine (een niet-specifieke remmer van cytochroom P450) heeft laten zien dat er geen significante interactie was. Na gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis leflunomide aan personen die meervoudige doseringen van rifampicine (een stof die cytochroom P450 niet-specifiek induceert) kregen, waren de maximale A771726-spiegels verhoogd met ongeveer 40%, terwijl de AUC niet significant was veranderd. Het mechanisme voor dit effect is onduidelijk.

In vitro studies geven aan dat A771726 de cytochroom P450C9 (CYP2C9) activiteit remt. In klinisch onderzoek werden geen problemen met betrekking tot de veiligheid waargenomen wanneer leflunomide en NSAIDs die door CYP2C9 worden gemetaboliseerd samen worden gebruikt. Voorzichtigheid is geboden wanneer leflunomide samen wordt gegeven met geneesmiddelen, anders dan NSAIDs, die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 zoals fenytoïne, warfarine, fenprocoumon en tolbutamide.

In een studie bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers waarbij leflunomide gelijktijdig werd gegeven met een driefasepil die 30 µg ethinylestradiol bevat, werd geen vermindering van de anticonceptieve werking van de pil geconstateerd en waren de farmacokinetische parameters van A771726 binnen het voorspelde bereik.

Vaccinaties

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

De patiënt dient het advies te krijgen dat zij, als de menses te laat is of er een andere reden is een zwangerschap te vermoeden, onmiddellijk contact moet opnemen met de arts voor een zwangerschapstest en indien deze positief is, moeten de arts en de patiënt het risico van de zwangerschap bespreken. Het is mogelijk dat het snel omlaag brengen van de bloedspiegel van de actieve metaboliet, door de uitvoering van een eliminatieprocedure als hierna beschreven, meteen als de menses te laat is het risico voor de foetus door leflunomide kan verlagen.

In een kleine prospectieve studie bij vrouwen (n=64) die per ongeluk zwanger werden terwijl ze gedurende maximaal 3 weken na de bevruchting leflunomide hadden ingenomen en die een eliminatieprocedure ondergingen, werden geen significante verschillen (p=0,13) in het totale percentage majeure structurele afwijkingen (5.4%) waargenomen in vergelijking met elk van de twee vergelijkingsgroepen (4,2% in de groep aangepast volgens ziekte [n=108] en 4,2% bij gezonde zwangere vrouwen [n=78]).

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

Wachttijd:

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

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

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

Washout-procedure

Nadat de behandeling met leflunomide is gestaakt:

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

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

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

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

Borstvoeding

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) gerapporteerd werden bij leflunomide zijn: lichte bloeddrukstijging, leukopenie, paresthesieën, hoofdpijn, duizeligheid, diarree, misselijkheid, braken, stoornissen van het mondslimvlies (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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: ernstige infecties, waaronder sepsis met mogelijk fatale afloop

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

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (waaronder cysten en poliepen)

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: leukopenie (leukocyten > 2 G/l) Soms: anemie, lichte trombocytopenie (plaatjes < 100 G/l)

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

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

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: lichte allergische reacties

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: CPK gestegen

Soms: hypokaliëmie, hyperlipidemie, hypofosfatemie

Zelden: LDH gestegen

Niet bekend: hypo-uricemie

Psychische stoornissen

Soms: angst

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid

Zeer zelden: 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

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: diarree, misselijkheid, overgeven, aandoeningen aan het mondslijmvlies (bijv. stomatitis met aften en ulceratie in de mond), buikpijn

Soms: smaakstoornissen

Zeer zelden: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Vaak: verhogingen van de waarden van leverparameters (transaminasen [met name ALT], minder vaak gamma-GT, alkalische fosfatase en bilirubine)

Zelden: hepatitis, geelzucht / cholestase

Zeer zelden: ernstige leverletsels zoals leverinsufficiëntie en acute levernecrose die fataal kan zijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Soms: urticaria

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

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: tenosynovitis

Soms: peesruptuur

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: nierinsufficiëntie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: anorexie, gewichtsverlies (gewoonlijk onbeduidend), asthenie

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

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

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

Deze washout-procedures kunnen worden herhaald, als dit klinisch noodzakelijk is.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Humane farmacologie

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

Farmacologie bij dieren

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

Leflunomide heeft het beste beschermende effect in diermodellen van auto-immuunziekten wanneer het gegeven wordt in de vroege fase van de progressie van de ziekte.

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

Werkingsmechanisme

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

Reumatoïde artritis

De werkzaamheid van Arava bij de behandeling van reumatoïde artritis werd aangetoond in 4 gecontroleerde onderzoeken (1 in fase II en 3 in fase III). Het fase II onderzoek, studie YU203, werden 402 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd in groepen met placebo (n=102), leflunomide 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) of 25 mg/dag (n=104). De behandelingsduur was 6 maanden.

Alle leflunomide-patiënten in het fase III onderzoek gebruikten een startdosering van 100 mg gedurende 3 dagen. In studie MN301 werden 358 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd in groepen met leflunomide 20 mg/dag (n=133), sulfasalazine 2 g/dag (n=133), of placebo (n=92). De behandelingsduur was 6 maanden. Studie MN303 was een optionele geblindeerde continuering van 6 maanden van MN301 zonder de placebo-arm, resulterend in een vergelijking van leflunomide met sulfasalazine gedurende 12 maanden.

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

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

Leflunomide was, met een dagelijkse dosis van tenminste 10 mg (10 tot 25 mg in studie YU203, 20 mg in studies MN301 en US301), statistisch significant beter dan placebo in het verminderen van de kenmerken en symptomen van reumatoïde artritis in alle 3 placebo-gecontroleerde onderzoeken. De ACR (American College of Rheumatology) response scores in studie YU203 waren 27,7% voor placebo, 31,9% voor 5 mg, 50,5% voor 10 mg en 54,5% voor 25 mg/dag. In de fase III onderzoeken waren de ACR response scores voor leflunomide 20 mg/dag vs. placebo 54,6% vs. 28,6% (studie MN301) en 49,4% vs. 26,3% (studie US301). Na 12 maanden actieve behandeling waren de ACR response-scores in leflunomide-patiënten 52,3% (studies MN301/303), 50,5% (studie MN302) en 49,4% (studie US301) vergeleken met 52,3% (studies MN301/303) in sulfasalazine-patiënten, 64,8% (studie MN302) en 43,9% (studie US301) in methotrexaat-patiënten. In studie MN302 was leflunomide significant minder effectief dan methotrexaat. Desalniettemin werden in studie US301 geen significante verschillen gezien tussen leflunomide en methotrexaat in de primaire werkzaamheidsparameters. Er werd geen verschil waargenomen tussen leflunomide en sulfasalazine (studie MN301). Het effect van de leflunomide behandeling was duidelijk bij 1 maand, stabiliseerde bij 3 tot 6 maanden en zette voort gedurende de gehele behandeling.

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

Pediatrie

Leflunomide werd bestudeerd in een enkelvoudig, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek in meerdere onderzoekscentra bij 94 patiënten (47 per arm) met polyarticulair verlopende juveniele reumatoïde artritis. Patiënten waren 3-17 jaar oud met actieve polyarticulair verlopende JRA onafhankelijk van het type beginoorzaak en metotrexaat of leflunomide naïef. In dit onderzoek, werden begin- en onderhoudsdosering van leflunomide gebaseerd op drie gewichtscategorieën: <20kg, 20-40 kg, en >40kg. Na 16 weken behandeling was het verschil in respons score statistisch significant in het voordeel van metotrexaat voor de JRA Definition of Improvement (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Bij responders hield dit effect aan gedurende 48 weken. (zie rubriek 4.2).

Het patroon van bijwerkingen van leflunomide en methotrexaat lijkt vergelijkbaar te zijn, maar de dosering gebruikt bij lichtere patiënten resulteerde in een relatief lage blootstelling (zie rubriek 5.2). Deze gegevens staan geen effectieve en veilige dosis aanbeveling toe.

Artritis psoriatica

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

In een studie met radioactief gemerkt (^{14}C)-leflunomide bij drie gezonde vrijwilligers werd geen onveranderd leflunomide aangetoond in plasma, urine of feces. In andere studies werden echter zelden plasmaspiegels van onveranderd leflunomide gevonden in het ng/ml-bereik. De enige radioactief gemerkte metaboliet die in plasma werd aangetoond was A771726. Deze metaboliet is in wezen verantwoordelijk voor alle *in vivo* activiteit van Arava.

Absorptie

Gegevens over uitscheiding uit de studie met (¹⁴C)-leflunomide geven aan dat tenminste 82 tot 95% van de dosis geabsorbeerd wordt. De tijd om de maximale plasmaconcentraties A771726 te bereiken is zeer variabel; piekplasma'spiegels kunnen optreden tussen 1 en 24 uur na een eenmalige toediening. Leflunomide kan met voedsel worden gegeven, aangezien de mate van absorptie vergelijkbaar is met eten en in nuchtere toestand. Ten gevolge van de lange halfwaardetijd van A771726 (ongeveer 2 weken), werd een oplaaddosis van 100 mg gedurende 3 dagen gebruikt in de klinische studies om te bewerkstelligen dat de steady-state-spiegels van A771726 snel worden bereikt. Zonder oplaaddosis, zou naar schatting bijna 2 maanden doseren nodig zijn om de steady-state plasmaconcentraties te bereiken. In studies met herhaalde doseringen bij patiënten met reumatoïde artritis waren de farmacokinetische parameters van A771726 lineair over het doseringsgebied van 5 tot 25 mg. In deze studies vertoonde het klinische effect een nauwe relatie met de plasmaconcentratie van A771726 en met de dagdosering leflunomide. Bij een dosering van 20 mg/dag, is de gemiddelde steady-state plasmaconcentratie van A771726 ongeveer 35 microgram/ml. In de steady-state-situatie vertonen de plasma'spiegels een accumulatie van 33 tot 35 maal ten opzichte van de enkelvoudige dosering.

Verdeling

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

Metabolisme

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 gelijkmatig uitgescheiden in de feces, waarschijnlijk door uitscheiding via de gal, en in de urine. A771726 kon 36 dagen na een enkelvoudige toediening nog in de urine en in de feces worden aangetoond. De voornaamste metabolieten in de urine waren glucuronide producten afgeleid van leflunomide (voornamelijk in de monsters van 0 tot 24 uur) en een oxanylzuur-derivaat van A771726. De voornaamste component in de feces was A771726.

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

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie

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 hemodialyse patiënten, welke echter niet veroorzaakt werd door extractie van de stof in het dialysaat.

Farmacokinetiek bij leverinsufficiëntie

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

Farmacokinetiek bij pediatrie

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

Farmacokinetiek bij ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies naar de acute toxiciteit is leflunomide, oraal en intraperitoneaal toegediend, bestudeerd bij muizen en ratten.

Herhaalde orale toediening van leflunomide aan muizen gedurende maximaal 3 maanden, ratten en honden gedurende maximaal 6 maanden en aan apen gedurende maximaal 1 maand toonde aan dat de voornaamste doelorganen voor toxiciteit het beenmerg, het bloed, het maagdarmkanaal, de huid, de milt, de thymus en de lymfeklieren zijn. De voornaamste effecten waren anemie, leukopenie, verminderde aantallen bloedplaatjes en panmyelopathie en deze zijn een weerspiegeling van het basale werkingsmechanisme van het middel (remming van de DNA-synthese). In ratten en honden werden Heinz-lichaampjes en /of Howell-Jolly-lichaampjes gevonden. Andere effecten welke gevonden werden op het hart, de lever, de cornea en de luchtwegen, konden verklaard worden als infecties ten gevolge van de immunosuppressie. Toxiciteit in dieren werd gevonden in doses welke equivalent zijn aan therapeutische doses in de mens.

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

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

Leflunomide was niet antigeen in diermodellen.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Maïszetmeel

Povidon (E1201)

Crospovidon (E1202)

Colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat (E470b)

Lactosemonohydraat

Film-coating:

Talk (E553b)

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 8000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Fles : De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

EU/1/99/118/001-004

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

Datum van eerste goedkeuring: 2 september 1999
Datum van laatste hernieuwing: 2 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arava 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg leflunomide.

Hulpstof: elke tablet bevat 72 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Leflunomide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

Dosering

De leflunomidetherapie wordt gestart met een begin dosering van 100 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen.

- De aanbevolen onderhoudsdosering bedraagt eenmaal daags 10 tot 20 mg leflunomide voor reumatoïde artritis. Patiënten kunnen gestart worden op 10 mg of 20 mg, afhankelijk van de ernst (activiteit) van de ziekte.
- De aanbevolen onderhoudsdosering voor patiënten met artritis psoriatica is 20 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1)

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

Er wordt geen dosis aanpassing aangeraden bij patiënten met milde nierinsufficiëntie. Bij patiënten ouder dan 65 jaar is geen aanpassing van de dosering nodig.

Kinderpopulatie

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

Toediening

Arava tabletten moeten heel worden ingenomen met voldoende vloeistof. De mate van absorptie van leflunomide wordt niet beïnvloed als het met voedsel wordt ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel (met name bij een eerder Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse of erythema multiforme) of voor een van de hulpstoffen.
- Patiënten met leverinsufficiëntie.
- Patiënten met een ernstige mate van immunodeficiëntie, b.v. AIDS.
- Patiënten met een ernstig verminderde beenmergfunctie of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie als gevolg van andere oorzaken dan reumatoïde artritis of artritis psoriatica.
- Patiënten met ernstige infecties (zie rubriek 4.4)
- Patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, omdat er onvoldoende klinische ervaring is in deze patiëntengroep.
- Patiënten met een ernstige hypoproteïnemie, b.v. bij nefrotisch syndroom.
- Zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptie toepassen gedurende de behandeling met leflunomide en daarna, zolang de plasmaspiegels van de actieve metaboolt 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 metabooliet van leflunomide, A771726, heeft een lange halfwaardetijd van doorgaans 1 tot 4 weken. Ernstige bijwerkingen kunnen voorkomen (b.v. hepatotoxiciteit, hematotoxiciteit of allergische reacties, zie hieronder) zelfs als de behandeling met leflunomide is gestaakt. Daarom moet bij dergelijke toxiciteit of als A771726 om één of andere reden snel uit het organisme dient te worden geklaard, de washout-procedure worden gevolgd. De procedure kan herhaald worden indien dit klinisch nodig wordt geacht.

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

Leverreacties

Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging, waaronder ook gevallen met een fatale afloop, zijn tijdens de behandeling met leflunomide gerapporteerd. De meeste van deze gevallen traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. In veel gevallen was er sprake van comediatie met andere hepatotoxische geneesmiddelen. Het wordt echter noodzakelijk geacht de aanbevelingen voor controle strikt te volgen.

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

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

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

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

Hematologische reacties

Tegelijkertijd met ALT, moet een bepaling van het complete bloedbeeld (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 een reeds bestaande anemie, leukopenie en/of trombocytopenie alsook bij patiënten met een verminderde beenmergwerking of diegene met kans op beenmergsuppressies, is het risico van het optreden van hematologische effecten verhoogd. Als dergelijke effecten zich voordoen, dient een wash-out (zie hierboven) om de plasmaspiegels van A771726 te verlagen, in overweging genomen te worden.

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

Combinaties met andere behandelingen

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

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

Overschakelen op andere behandelingen

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

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

Huidreacties

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

Zeer zeldzame gevallen van Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse zijn gerapporteerd bij patiënten die met leflunomide behandeld werden. Zodra er huid en/of mucosale reacties gezien worden die deze ernstige reacties doen vermoeden, moet Arava en alle andere mogelijk gerelateerde behandeling gestaakt worden en onmiddellijk een leflunomide wash-out-procedure gestart worden. Een volledige wash-out-procedure is dan essentieel. In dergelijke gevallen is hernieuwde blootstelling aan leflunomide gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

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 dienen zoals hieronder beschreven wordt.

Patiënten met een positieve tuberculine reactie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd vanwege het risico van reactivering van de tuberculose.

Ademhalingsreacties

Interstitiële longaandoeningen zijn gemeld tijdens de behandeling met leflunomide (zie rubriek 4.8). Interstitiële longaandoening is een potentieel fatale aandoening, welke acuut kan optreden tijdens de behandeling. Pulmonaire symptomen, zoals hoesten en dyspnoe, kunnen een reden zijn voor het staken van de therapie en voor verder onderzoek, waar gepast.

Bloeddruk

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

Voortplanting (aanbevelingen voor mannen)

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

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

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

Washout-procedure

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

Lactose

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen onder volwassenen uitgevoerd.

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

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

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

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.

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

De enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van leflunomide en de metaboliëten zijn niet precies bekend. Een *in vivo* interactiestudie met cimetidine (een niet-specifieke remmer van cytochroom P450) heeft laten zien dat er geen significante interactie was. Na gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis leflunomide aan personen die meervoudige doseringen van rifampicine (een stof die cytochroom P450 niet-specifiek induceert) kregen, waren de maximale A771726-spiegels verhoogd met ongeveer 40%, terwijl de AUC niet significant was veranderd. Het mechanisme voor dit effect is onduidelijk.

In vitro studies geven aan dat A771726 de cytochroom P450C9 (CYP2C9) activiteit remt. In klinisch onderzoek werden geen problemen met betrekking tot de veiligheid waargenomen wanneer leflunomide en NSAIDs die door CYP2C9 worden gemetaboliseerd samen worden gebruikt. Voorzichtigheid is geboden wanneer leflunomide samen wordt gegeven met geneesmiddelen, anders dan NSAIDs, die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 zoals fenytoïne, warfarine, fenprocoumon en tolbutamide.

In een studie bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers waarbij leflunomide gelijktijdig werd gegeven met een driefasepil die 30 µg ethinylestradiol bevat, werd geen vermindering van de anticonceptieve werking van de pil geconstateerd en waren de farmacokinetische parameters van A771726 binnen het voorspelde bereik.

Vaccinaties

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De actieve metaboliet van leflunomide A771726 veroorzaakt waarschijnlijk ernstige aangeboren afwijkingen indien het wordt gebruikt tijdens de zwangerschap.

Arava is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

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

De patiënt dient het advies te krijgen dat zij, als de menses te laat is of er een andere reden is een zwangerschap te vermoeden, onmiddellijk contact moet opnemen met de arts voor een zwangerschapstest en indien deze positief is, moeten de arts en de patiënt het risico van de zwangerschap bespreken. Het is mogelijk dat het snel omlaag brengen van de bloedspiegel van de actieve metaboliet, door de uitvoering van een eliminatieprocedure als hierna beschreven, meteen als de menses te laat is het risico voor de foetus door leflunomide kan verlagen.

In een kleine prospectieve studie bij vrouwen (n=64) die per ongeluk zwanger werden terwijl ze gedurende maximaal 3 weken na de bevruchting leflunomide hadden ingenomen en die een eliminatieprocedure ondergingen, werden geen significante verschillen ($p=0,13$) in het totale percentage majeure structurele afwijkingen (5.4%) waargenomen in vergelijking met elk van de twee vergelijkingsgroepen (4,2% in de groep aangepast volgens ziekte [n=108] en 4,2% bij gezonde zwangere vrouwen [n=78]).

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

Wachttijd:

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

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

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

Washout-procedure:

Nadat de behandeling met leflunomide is gestaakt:

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

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

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

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

Borstvoeding

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: ernstige infecties, waaronder sepsis met mogelijk fatale afloop

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

Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (waaronder cysten en poliepen)

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: leukopenie (leukocyten > 2 G/l)
Soms: anemie, lichte trombocytopenie (plaatjes < 100 G/l)
Zelden: pancytopenie (waarschijnlijk door een antiproliferatief mechanisme), leukopenie (leukocyten < 2 G/l), eosinofilie
Zeer zelden: agranulocytose

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

Immuunsysteemaandoeningen

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

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

Psychische stoornissen

Soms: angst

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid
Zeer zelden: 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

Maagdarmstelselaandoeningen

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

Lever- en galaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: toegenomen haaruitval, eczeem, uitslag (waaronder maculopapulaire uitslag), pruritus, droge huid
Soms: urticaria
Zeer zelden: toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme

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

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

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

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

Deze washout-procedures kunnen worden herhaald, als dit klinisch noodzakelijk is.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Humane farmacologie

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

Farmacologie bij dieren

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

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

Werkingsmechanisme

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

Reumatoïde artritis

De werkzaamheid van Arava bij de behandeling van reumatoïde artritis werd aangetoond in 4 gecontroleerde onderzoeken (1 in fase II en 3 in fase III). Het fase II onderzoek, studie YU203, werden 402 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd in groepen met placebo (n=102), leflunomide 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) of 25 mg/dag (n=104). De behandelingsduur was 6 maanden.

Alle leflunomide-patiënten in het fase III onderzoek gebruikten een startdosering van 100 mg gedurende 3 dagen. In studie MN301 werden 358 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd in groepen met leflunomide 20 mg/dag (n=133), sulfasalazine 2 g/dag (n=133), of placebo (n=92). De behandelingsduur was 6 maanden. Studie MN303 was een optionele geblindeerde continuering van 6 maanden van MN301 zonder de placebo-arm, resulterend in een vergelijking van leflunomide met sulfasalazine gedurende 12 maanden.

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

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

Leflunomide was, met een dagelijkse dosis van tenminste 10 mg (10 tot 25 mg in studie YU203, 20 mg in studies MN301 en US301), statistisch significant beter dan placebo in het verminderen van de kenmerken en symptomen van reumatoïde artritis in alle 3 placebo-gecontroleerde onderzoeken. De ACR (American College of Rheumatology) response scores in studie YU203 waren 27,7% voor placebo, 31,9% voor 5 mg, 50,5% voor 10 mg en 54,5% voor 25 mg/dag. In de fase III onderzoeken waren de ACR response scores voor leflunomide 20 mg/dag vs. placebo 54,6% vs. 28,6% (studie MN301) en 49,4% vs. 26,3% (studie US301). Na 12 maanden actieve behandeling waren de ACR response scores in leflunomide-patiënten 52,3% (studies MN301/303), 50,5% (studie MN302) en 49,4% (studie US301) vergeleken met 52,3% (studies MN301/303) in sulfasalazine-patiënten, 64,8% (studie MN302) en 43,9% (studie US301) in methotrexaat-patiënten. In studie MN302 was leflunomide significant minder effectief dan methotrexaat. Desalniettemin werden in studie US301 geen significante verschillen gezien tussen leflunomide en methotrexaat in de primaire werkzaamheidsparameters. Er werd geen verschil waargenomen tussen leflunomide en sulfasalazine (studie MN301). Het effect van de leflunomide behandeling was duidelijk bij 1 maand, stabiliseerde bij 3 tot 6 maanden en zette voort gedurende de gehele behandeling.

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

Pediatrie

Leflunomide werd bestudeerd in een enkelvoudig, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek in meerdere onderzoekscentra bij 94 patiënten (47 per arm) met polyarticulair verloopende juveniele reumatoïde artritis. Patiënten waren 3-17 jaar oud met actieve polyarticulair verloopende JRA onafhankelijk van het type beginoorzaak en metotrexaat of leflunomide naïef. In dit onderzoek, werden begin- en onderhoudsdosering van leflunomide gebaseerd op drie gewichtscategorieën: <20kg, 20-40 kg, en >40kg. Na 16 weken behandeling was het verschil in respons score statistisch significant in het voordeel van metotrexaat voor de JRA Definition of Improvement (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Bij responders hield dit effect aan gedurende 48 weken. (zie rubriek 4.2).

Het patroon van bijwerkingen van leflunomide en methotrexaat lijkt vergelijkbaar te zijn, maar de dosering gebruikt bij lichtere patiënten resulteerde in een relatief lage blootstelling (zie rubriek 5.2). Deze gegevens staan geen effectieve en veilige dosis aanbeveling toe.

Artritis psoriatica

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

In een studie met radioactief gemerkt (¹⁴C)-leflunomide bij drie gezonde vrijwilligers werd geen onveranderd leflunomide aangetoond in plasma, urine of feces. In andere studies werden echter zelden plasmaspiegels van onveranderd leflunomide gevonden in het ng/ml bereik. De enige radioactief gemerkte metaboliet die in plasma werd aangetoond was A771726. Deze metaboliet is in wezen verantwoordelijk voor alle in vivo activiteit van Arava.

Absorptie

Gegevens over uitscheiding uit de studie met (¹⁴C)-leflunomide geven aan dat tenminste 82 tot 95% van de dosis geabsorbeerd wordt. De tijd om de maximale plasmaconcentraties A771726 te bereiken is zeer variabel; piekplasmaspiegels kunnen optreden tussen 1 en 24 uur na een eenmalige toediening. Leflunomide kan met voedsel worden gegeven, aangezien de mate van absorptie vergelijkbaar is met eten en in nuchtere toestand. Ten gevolge van de lange halfwaardetijd van A771726 (ongeveer 2 weken), werd een oplaaddosis van 100 mg gedurende 3 dagen gebruikt in de klinische studies om te bewerkstelligen dat de steady-state spiegels van A771726 snel worden bereikt. Zonder oplaaddosis, zou naar schatting bijna 2 maanden doseren nodig zijn om de steady-state plasmaconcentraties te bereiken. In studies met herhaalde doseringen bij patiënten met reumatoïde artritis waren de farmacokinetische parameters van A771726 lineair over het doseringsgebied van 5 tot 25 mg. In deze studies vertoonde het klinische effect een nauwe relatie met de plasmaconcentratie van A771726 en met de dagdosering leflunomide. Bij een dosering van 20 mg/dag, is de gemiddelde steady-state plasmaconcentratie van A771726 ongeveer 35 microgram/ml. In de steady-state situatie vertonen de plasmaspiegels een accumulatie van 33 tot 35 maal ten opzichte van de enkelvoudige dosering.

Verdeling

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

Metabolisme

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 cytosolcelfracties. Interactiestudies met cimetidine (een niet-specifieke remmer van cytochroom P450) en rifampicine (een stof die cytochroom P450 niet-specifiek induceert) geven aan dat *in vivo* CYP enzymen enigszins betrokken zijn bij het metabolisme van leflunomide.

Eliminatie

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

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

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie

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 hemodialyse patiënten, welke echter niet veroorzaakt werd door extractie van de stof in het dialysaat.

Farmacokinetiek bij leverinsufficiëntie

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

De actieve metaboliet A771726 is in hoge mate eiwitgebonden en wordt geklaard door omzetting in de lever en secretie via de gal. Deze processen kunnen door een leverinsufficiëntie worden beïnvloed.

Farmacokinetiek bij pediatrie

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

Farmacokinetiek bij ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies naar de acute toxiciteit is leflunomide, oraal en intraperitoneaal toegediend, bestudeerd bij muizen en ratten.

Herhaalde orale toediening van leflunomide aan muizen gedurende maximaal 3 maanden, ratten en honden gedurende maximaal 6 maanden en aan apen gedurende maximaal 1 maand toonde aan dat de voornaamste doelorganen voor toxiciteit het beenmerg, het bloed, het maagdkanaal, de huid, de milt, de thymus en de lymfeklieren zijn. De voornaamste effecten waren anemie, leukopenie, verminderde aantallen bloedplaatjes en panmyelopathie en deze zijn een weerspiegeling van het basale werkingsmechanisme van het middel (remming van de DNA-synthese). In ratten en honden werden Heinz-lichaampjes en/of Howell-Jolly-lichaampjes gevonden. Andere effecten welke gevonden werden op het hart, de lever, de cornea en de luchtwegen, konden verklaard worden als infecties ten gevolge van de immunosuppressie. Toxiciteit in dieren werd gevonden in doses welke equivalent zijn aan therapeutische doses in de mens.

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

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

Leflunomide was niet antigeen in diermodellen.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

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

Film-coating:

Talk (E553b)
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 8000
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Fles : De fles zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

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

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

Datum van eerste goedkeuring: 2 september 1999
Datum van laatste hernieuwing: 2 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arava 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 100 mg leflunomide

Hulpstof: elke tablet bevat 138,42 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Wit tot bijna witte ronde filmomhulde tablet, opdruk met ZBP op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Leflunomide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

Dosering

De leflunomidetherapie wordt gestart met een begin dosering van 100 mg eenmaal daags gedurende 3 dagen.

- De aanbevolen onderhoudsdosering bedraagt eenmaal daags 10 tot 20 mg leflunomide voor reumatoïde artritis. Patiënten kunnen gestart worden op 10 mg of 20 mg, afhankelijk van de ernst (activiteit) van de ziekte.

- De aanbevolen onderhoudsdosering voor patiënten met artritis psoriatica is 20 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1).

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

Er wordt geen dosisaanpassing aangeraden bij patiënten met milde nierinsufficiëntie.

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

Kinderpopulatie

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

Toediening

Arava tabletten moeten heel worden ingenomen met voldoende vloeistof. De mate van absorptie van leflunomide wordt niet beïnvloed als het met voedsel wordt ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel (met name bij een eerder Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse of erythema multiforme) of voor een van de hulpstoffen.
- Patiënten met leverinsufficiëntie.
- Patiënten met een ernstige mate van immunodeficiëntie, b.v. AIDS.
- Patiënten met een ernstig verminderde beenmergfunctie of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie als gevolg van andere oorzaken dan reumatoïde artritis of artritis psoriatica.
- Patiënten met ernstige infecties (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, omdat er onvoldoende klinische ervaring is in deze patiëntengroep.
- Patiënten met een ernstige hypoproteïnemie, b.v. bij nefrotisch syndroom.
- Zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptie toepassen gedurende de behandeling met leflunomide en daarna, zolang de plasmaspiegels van de actieve metaboliet boven de 0,02 mg/l zijn (zie rubriek 4.6). Zwangerschap dient te worden uitgesloten voordat de behandeling met leflunomide wordt gestart.
- Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6.).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

Leverreacties

Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging, waaronder ook gevallen met een fatale afloop, zijn tijdens de behandeling met leflunomide gerapporteerd. De meeste van deze gevallen traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. In veel gevallen was er sprake van comediatie met andere hepatotxische geneesmiddelen. Het wordt echter noodzakelijk geacht de aanbevelingen voor controle strikt te volgen.

ALT (SGPT) moet voor het starten van de behandeling met leflunomide worden gecontroleerd en met dezelfde frequentie als het totale 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 hepatotxische effecten wordt aanbevolen om alcoholgebruik te vermijden tijdens de behandeling met leflunomide.

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

Hematologische reacties

Tegelijkertijd met ALT moet een bepaling van het complete bloedbeeld (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 een reeds bestaande anemie, leukopenie en/of trombocytopenie alsook bij patiënten met een verminderde beenmergwerving of diegene met kans op beenmergsuppressies, is het risico van het optreden van hematologische effecten verhoogd. Als dergelijke effecten zich voordoen, dient een wash-out (zie hierboven) om de plasmaspiegels van A771726 te verlagen, in overweging genomen te worden.

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

Combinaties met andere behandelingen

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

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

Overschakelen op andere behandelingen

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

Evenzo kan een recente behandeling met 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 zijn gerapporteerd bij patiënten die met leflunomide behandeld werden. Zodra er huid en/of mucosale reacties gezien worden die deze ernstige reacties doen vermoeden, moet Arava en alle andere mogelijk gerelateerde behandeling gestaakt worden en onmiddellijk een leflunomide wash-out-procedure gestart worden. Een volledige wash-out-procedure is dan essentieel. In dergelijke gevallen is hernieuwde blootstelling aan leflunomide gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

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 dienen zoals hieronder beschreven wordt.

Patiënten met een positieve tuberculine reactie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd vanwege het risico van reactivering van de tuberculose.

Ademhalingsreacties

Interstitiële longaandoeningen zijn gemeld tijdens de behandeling met leflunomide (zie rubriek 4.8). Interstitiële longaandoening is een potentieel fatale aandoening, welke acuut kan optreden tijdens de behandeling. Pulmonaire symptomen, zoals hoesten en dyspnoe, kunnen een reden zijn voor het staken van de therapie en voor verder onderzoek, waar gepast.

Bloeddruk

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

Voortplanting (aanbevelingen voor mannen)

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

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

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

Washout-procedure

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

Lactose

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen onder volwassenen uitgevoerd.

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

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

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

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.

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

De enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van leflunomide en de metaboliëten zijn niet precies bekend. Een *in vivo* interactiestudie met cimetidine (een niet-specifieke remmer van cytochroom P450) heeft laten zien dat er geen significante interactie was. Na gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis leflunomide aan personen die meervoudige doseringen van rifampicine (een stof die cytochroom P450 niet-specifiek induceert) kregen, waren de maximale A771726-spiegels verhoogd met ongeveer 40%, terwijl de AUC niet significant was veranderd. Het mechanisme voor dit effect is onduidelijk.

In vitro studies geven aan dat A771726 de cytochroom P450C9 (CYP2C9) activiteit remt. In klinisch onderzoek werden geen problemen met betrekking tot de veiligheid waargenomen wanneer leflunomide en NSAIDs die door CYP2C9 worden gemetaboliseerd samen worden gebruikt. Voorzichtigheid is geboden wanneer leflunomide samen wordt gegeven met geneesmiddelen, anders dan NSAIDs, die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 zoals fenytoïne, warfarine, fenprocoumon en tolbutamide.

In een studie bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers waarbij leflunomide gelijktijdig werd gegeven met een driefasepil die 30 µg ethinylestradiol bevat, werd geen vermindering van de anticonceptieve werking van de pil geconstateerd en waren de farmacokinetische parameters van A771726 binnen het voorspelde bereik.

Vaccinaties

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De actieve metaboliet van leflunomide A771726 veroorzaakt waarschijnlijk ernstige aangeboren afwijkingen indien het wordt gebruikt tijdens de zwangerschap.

Arava is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3.).

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

De patiënt dient het advies te krijgen dat zij, als de menses te laat is of er een andere reden is een zwangerschap te vermoeden, onmiddellijk contact moet opnemen met de arts voor een zwangerschapstest en indien deze positief is, moeten de arts en de patiënt het risico van de zwangerschap bespreken. Het is mogelijk dat het snel omlaag brengen van de bloedspiegel van de actieve metaboliet, door de uitvoering van een eliminatieprocedure als hierna beschreven, meteen als de menses te laat is het risico voor de foetus door leflunomide kan verlagen.

In een kleine prospectieve studie bij vrouwen (n=64) die per ongeluk zwanger werden terwijl ze gedurende maximaal 3 weken na de bevruchting leflunomide hadden ingenomen en die een eliminatieprocedure ondergingen, werden geen significante verschillen ($p=0,13$) in het totale percentage majeure structurele afwijkingen (5.4%) waargenomen in vergelijking met elk van de twee vergelijkingsgroepen (4,2% in de groep aangepast volgens ziekte [n=108] en 4,2% bij gezonde zwangere vrouwen [n=78]).

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

Wachttijd:

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

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

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

Washout-procedure

Nadat de behandeling met leflunomide is gestaakt:

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

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

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

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

Borstvoeding

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) gerapporteerd werden bij leflunomide zijn: lichte bloeddrukstijging, leukopenie, paresthesieën, hoofdpijn, duizeligheid, diarree, misselijkheid, braken, stoornissen van het mondslijmvlies (bijv. afteuze stomatitis, mondulceratie), buikpijn, toegenomen haarverlies, eczeem, rash (inclusief 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: ernstige infecties, waaronder sepsis met mogelijk fatale afloop

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

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (waaronder cysten en poliepen)

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: leukopenie (leukocyten > 2 G/l)
Soms: anemie, lichte trombocytopenie (plaatjes < 100 G/l)
Zelden: pancytopenie (waarschijnlijk door een antiproliferatief mechanisme), leukopenie (leukocyten < 2 G/l), eosinofilie
Zeer zelden: agranulocytose

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

Immuunsysteemaandoeningen

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

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

Psychische stoornissen

Soms: angst

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid
Zeer zelden: 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

Maagdarmsstelselaandoeningen

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

Lever- en galaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: toegenomen haaruitval, eczeem, uitslag (waaronder maculopapulaire uitslag), pruritus, droge huid
Soms: urticaria
Zeer zelden: toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: tenosynovitis
Soms: peesruptuur

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: nierinsufficiëntie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: anorexie, gewichtsverlies (gewoonlijk onbeduidend), asthenie

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

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

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

Deze washout-procedures kunnen worden herhaald, als dit klinisch noodzakelijk is.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Humane farmacologie

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

Farmacologie bij dieren

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

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

Werkingsmechanisme

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

Reumatoïde artritis

De werkzaamheid van Arava bij de behandeling van reumatoïde artritis werd aangetoond in 4 gecontroleerde onderzoeken (1 in fase II en 3 in fase III). Het fase II onderzoek, studie YU203, werden 402 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd in groepen met placebo (n=102), leflunomide 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) of 25 mg/dag (n=104). De behandelingsduur was 6 maanden.

Alle leflunomide-patiënten in het fase III onderzoek gebruikten een startdosering van 100 mg gedurende 3 dagen. In studie MN301 werden 358 patiënten met actieve reumatoïde artritis gerandomiseerd in groepen met leflunomide 20 mg/dag (n=133), sulfasalazine 2 g/dag (n=133), of placebo (n=92). De behandelingsduur was 6 maanden. Studie MN303 was een optionele geblindeerde continuering van 6 maanden van MN301 zonder de placebo-arm, resulterend in een vergelijking van leflunomide met sulfasalazine gedurende 12 maanden.

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

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

Leflunomide was, met een dagelijkse dosis van tenminste 10 mg (10 tot 25 mg in studie YU203, 20 mg in studies MN301 en US301), statistisch significant beter dan placebo in het verminderen van de kenmerken en symptomen van reumatoïde artritis in alle 3 placebo-gecontroleerde onderzoeken. De ACR (American College of Rheumatology) response scores in studie YU203 waren 27,7% voor placebo, 31,9% voor 5 mg, 50,5% voor 10 mg en 54,5% voor 25 mg/dag. In de fase III onderzoeken waren de ACR response scores voor leflunomide 20 mg/dag vs. placebo 54,6% vs. 28,6% (studie MN301) en 49,4% vs. 26,3% (studie US301). Na 12 maanden actieve behandeling waren de ACR response scores in leflunomide-patiënten 52,3% (studies MN301/303), 50,5% (studie MN302) en 49,4% (studie US301) vergeleken met 52,3% (studies MN301/303) in sulfasalazine-patiënten, 64,8% (studie MN302) en 43,9% (studie US301) in methotrexaat-patiënten. In studie MN302 was leflunomide significant minder effectief dan methotrexaat. Desalniettemin werden in studie US301 geen significante verschillen gezien tussen leflunomide en methotrexaat in de primaire werkzaamheidsparameters. Er werd geen verschil waargenomen tussen leflunomide en sulfasalazine (studie MN301). Het effect van de leflunomide behandeling was duidelijk bij 1 maand, stabiliseerde bij 3 tot 6 maanden en zette voort gedurende de gehele behandeling.

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

Pediatrie

Leflunomide werd bestudeerd in een enkelvoudig, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek in meerdere onderzoekscentra bij 94 patiënten (47 per arm) met polyarticulair verloopende juveniele reumatoïde artritis. Patiënten waren 3-17 jaar oud met actieve polyarticulair verloopende JRA onafhankelijk van het type beginoorzaak en metotrexaat of leflunomide naïef. In dit onderzoek, werden begin- en onderhoudsdosering van leflunomide gebaseerd op drie gewichtscategorieën: <20kg, 20-40 kg, en >40kg. Na 16 weken behandeling was het verschil in respons score statistisch significant in het voordeel van metotrexaat voor de JRA Definition of Improvement (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Bij responders hield dit effect aan gedurende 48 weken. (zie rubriek 4.2).

Het patroon van bijwerkingen van leflunomide en methotrexaat lijkt vergelijkbaar te zijn, maar de dosering gebruikt bij lichtere patiënten resulteerde in een relatief lage blootstelling (zie rubriek 5.2). Deze gegevens staan geen effectieve en veilige dosis aanbeveling toe.

Artritis psoriatica

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

In een studie met radioactief gemerkt (¹⁴C)-leflunomide bij drie gezonde vrijwilligers werd geen onveranderd leflunomide aangetoond in plasma, urine of feces. In andere studies werden echter zelden plasmaspiegels van onveranderd leflunomide gevonden in het ng/ml bereik. De enige radioactief gemerkte metaboliet die in plasma werd aangetoond was A771726. Deze metaboliet is in wezen verantwoordelijk voor alle in vivo activiteit van Arava.

Absorptie

Gegevens over uitscheiding uit de studie met (¹⁴C)-leflunomide geven aan dat tenminste 82 tot 95% van de dosis geabsorbeerd wordt. De tijd om de maximale plasmaconcentraties A771726 te bereiken is zeer variabel; piekplasmaspiegels kunnen optreden tussen 1 en 24 uur na een eenmalige toediening. Leflunomide kan met voedsel worden gegeven, aangezien de mate van absorptie vergelijkbaar is met eten en in nuchtere toestand. Ten gevolge van de lange halfwaardetijd van A771726 (ongeveer 2 weken), werd een oplaaddosis van 100 mg gedurende 3 dagen gebruikt in de klinische studies om te bewerkstelligen dat de steady-state spiegels van A771726 snel worden bereikt. Zonder oplaaddosis, zou naar schatting bijna 2 maanden doseren nodig zijn om de steady-state plasmaconcentraties te bereiken. In studies met herhaalde doseringen bij patiënten met reumatoïde artritis waren de farmacokinetische parameters van A771726 lineair over het doseringsgebied van 5 tot 25 mg. In deze studies vertoonde het klinische effect een nauwe relatie met de plasmaconcentratie van A771726 en met de dagdosering leflunomide. Bij een dosering van 20 mg/dag, is de gemiddelde steady-state plasmaconcentratie van A771726 ongeveer 35 microgram/ml. In de steady-state situatie vertonen de plasmaspiegels een accumulatie van 33 tot 35 maal ten opzichte van de enkelvoudige dosering.

Verdeling

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

Metabolisme

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 cytosolcelfracties. Interactiestudies met cimetidine (een niet-specifieke remmer van cytochroom P450) en rifampicine (een stof die cytochroom P450 niet-specifiek induceert) geven aan dat *in vivo* CYP enzymen enigszins betrokken zijn bij het metabolisme van leflunomide.

Eliminatie

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

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

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie

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 hemodialyse patiënten, welke echter niet veroorzaakt werd door extractie van de stof in het dialysaat.

Farmacokinetiek bij leverinsufficiëntie

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

De actieve metaboliet A771726 is in hoge mate eiwitgebonden en wordt geklaard door omzetting in de lever en secretie via de gal. Deze processen kunnen door een leverinsufficiëntie worden beïnvloed.

Farmacokinetiek bij pediatrie

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).

Farmacokinetiek bij ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies naar de acute toxiciteit is leflunomide, oraal en intraperitoneaal toegediend, bestudeerd bij muizen en ratten.

Herhaalde orale toediening van leflunomide aan muizen gedurende maximaal 3 maanden, ratten en honden gedurende maximaal 6 maanden en aan apen gedurende maximaal 1 maand toonde aan dat de voornaamste doelorganen voor toxiciteit het beenmerg, het bloed, het maagdarmkanaal, de huid, de milt, de thymus en de lymfeklieren zijn. De voornaamste effecten waren anemie, leukopenie, verminderde aantallen bloedplaatjes en panmyelopathie en deze zijn een weerspiegeling van het basale werkingsmechanisme van het middel (remming van de DNA-synthese). In ratten en honden werden Heinz-lichaampjes en /of Howell-Jolly-lichaampjes gevonden. Andere effecten welke gevonden werden op het hart, de lever, de cornea en de luchtwegen, konden verklaard worden als infecties ten gevolge van de immunosuppressie. Toxiciteit in dieren werd gevonden in doses welke equivalent zijn aan therapeutische doses in de mens.

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

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

Leflunomide was niet antigeen in diermodellen.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Maïszetmeel

Povidon (E1201)

Crospovidon (E1202)

Talk (E553b)

Colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat (E470b)

Lactosemonohydraat

Film-coating:

Talk (E553b)

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 8000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium / aluminium blisterverpakking. Verpakkingsgrootte: 3 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

EU/1/99/118/009

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

Datum van eerste goedkeuring: 2 september 1999
Datum van laatste hernieuwing: 2 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN
DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
Frankrijk

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

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

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

PSURs: De houder van de vergunning voor het in de handel brengen dient jaarlijkse PSURs in te dienen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING/ BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arava 10 mg filmomhulde tabletten
Leflunomide

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

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg leflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

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

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

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

EU/1/99/118/001 30 tabletten
EU/1/99/118/002 100 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Arava 10 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arava 10 mg filmomhulde tabletten
Leflunomide

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

Sanofi-Aventis

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD:
BUITENVERPAKKING/ FLESVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arava 10 mg filmomhulde tabletten
Lefunomide

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

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg leflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De verpakking zorgvuldig gesloten houden.

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

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

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

EU/1/99/118/003 30 tabletten
EU/1/99/118/004 100 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Arava 10 mg

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

FLESVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arava 10 mg filmomhulde tabletten
Leflunomide

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

Elke tablet bevat 10 mg leflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De verpakking zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

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

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

EU/1/99/118/003 30 tabletten
EU/1/99/118/004 100 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BUITENVERPAKKING/ BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arava 20 mg filmomhulde tabletten
Lefunomide

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

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg leflunomide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

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

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

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

EU/1/99/118/005 30 tabletten
EU/1/99/118/006 100 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Arava 20 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arava 20 mg filmomhulde tabletten
Leflunomide

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

Sanofi-Aventis

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BUITENVERPAKKING/ FLESVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arava 20 mg filmomhulde tabletten
Lefunomide

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

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg leflunomide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De verpakking zorgvuldig gesloten houden.

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

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

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

EU/1/99/118/007 30 tabletten
EU/1/99/118/010 50 tabletten
EU/1/99/118/008 100 tabletten

13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Arava 20 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

ETIKET FLESVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arava 20 mg filmomhulde tabletten
Leflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 20 mg leflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De verpakking zorgvuldig gesloten houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

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

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

EU/1/99/118/007 30 tabletten
EU/1/99/118/010 50 tabletten
EU/1/99/118/008 100 tabletten

13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Arava 20 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BUITENVERPAKKING/ BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arava 100 mg filmomhulde tabletten
Leflunomide

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

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg leflunomide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit geneesmiddel bevat lactose (zie bijsluiter voor verdere informatie)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

3 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

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**

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

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

EU/1/99/118/009 3 tabletten

13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Arava 100 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arava 100 mg filmomhulde tabletten
Leflunomide

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

Sanofi-Aventis

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Arava 10 mg filmomhulde tabletten Leflunomide

Lees de hele bijsluiter aandachtig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel .

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Arava en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Arava inneemt
3. Hoe wordt Arava ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Arava
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS ARAVA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

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

Arava 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. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARAVA INNEEMT

Neem Arava niet in

- als u ooit een **allergische** reactie hebt 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) of op één van de andere bestanddelen van Arava,
- als u **leverproblemen** hebt,
- als u matig-ernstige tot ernstige **nierproblemen** hebt,
- als u een zeer laag aantal **eiwitten in uw bloed** hebt (hypoproteïnemie),
- als u lijdt aan een aandoening die uw **immuunsysteem** aantast (b.v. AIDS),
- als u problemen hebt met uw **beenmerg**, of als u een laag aantal rode of witte bloedcellen of een verminderd aantal plaatjes hebt,
- als u lijdt aan een **ernstige infectie**,
- als u **zwanger** bent of borstvoeding geeft.

Wees extra voorzichtig met Arava

- als u ooit **tuberculose** (een longziekte) heeft gehad.
- als u een **man** bent en een kind wil verwekken, aangezien Arava geboortefwijkingen kan veroorzaken bij pasgeborenen. Om het mogelijke risico zo klein mogelijk te maken, dienen mannen die vader willen worden contact op te nemen met hun arts die hen kan adviseren te stoppen met Arava en bepaalde geneesmiddelen te nemen die de verwijdering van Arava uit het lichaam versnellen. U zult dan een bloedtest moeten ondergaan om zeker te zijn dat Arava voldoende uit uw lichaam is verwijderd en dan dient u nog ten minste 3 maanden te wachten.

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

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

Arava wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

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,
- **het geneesmiddel genoemd colestyramine (gebruikt om een hoge cholesterolspiegel te verlagen) of actieve kool** gebruikt aangezien deze geneesmiddelen de hoeveelheid Arava die geabsorbeerd wordt door het lichaam, kunnen verminderen,
- **fenytoïne** (gebruikt om epilepsie te behandelen), **warfarine** of **fenprocoumon** (gebruikt om het bloed te verdunnen) of **tolbutamide** (gebruikt om type 2 diabetes te behandelen) gebruikt aangezien deze geneesmiddelen het risico op bijwerkingen kunnen verhogen,

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

Vaccinaties

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

Inname van Arava met voedsel en drank

Arava kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Arava niet als u zwanger bent of denkt dat u **zwanger** zou kunnen zijn. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen Arava niet nemen zonder betrouwbare voorbehoedsmiddelen te gebruiken.

Vertel uw arts als u van plan bent zwanger te worden na het stoppen met Arava, aangezien u zeker moet weten dat alle sporen van Arava 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 Arava uit uw lichaam versnellen. In beide gevallen moet een bloedtest worden gedaan om er zeker van te zijn dat Arava 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 Arava 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 sommige geneesmiddelen voorstellen waardoor de verwijdering van Arava uit het lichaam wordt versneld, aangezien dat het risico voor uw baby kan verkleinen.

Gebruik Arava niet als u borstvoeding geeft, aangezien leflunomide wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Arava kan u een duizelig gevoel geven, wat uw concentratie- en reactievermogen kan beïnvloeden. Rijd geen auto en bedien geen machines als u hier last van hebt.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Arava

Arava bevat **lactose**. Als uw arts u heeft medegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE WORDT ARAVA INGENOMEN

Volg bij het innemen van Arava nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

De gebruikelijke aanvangsdosering van Arava is eenmaal per dag één tablet van 100 mg gedurende de eerste drie dagen. Daarna hebben de meeste mensen een dosering nodig van:

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

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

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

Wat u moet doen als u meer Arava heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u meer van Arava 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.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Arava 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.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Arava bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Raadpleeg uw arts **onmiddellijk** en stop de inname van Arava:

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

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

- **een bleke huid, vermoeidheid, of blauwe plekken** aangezien dit kan wijzen op bloedstoornissen als gevolg van een onbalans in de verschillende types bloedcellen waaruit het bloed is samengesteld,
- **vermoeidheid, buikpijn of geelzucht** (gele verkleuring van de ogen of de huid) aangezien dit kan wijzen op ernstige aandoeningen zoals leverinsufficiëntie, die fataal kan zijn.
- symptomen van een **infectie** zoals **koorts, keelpijn of hoest**, aangezien Arava het risico op een ernstige, eventueel levensbedreigende infectie kan verhogen,
- **hoest of ademhalingsproblemen** aangezien dit kan wijzen op een ontsteking van de longen (interstitiële longaandoening).

Vaak voorkomende bijwerkingen (treden op bij 1 tot 10 op de 100 patiënten):

- 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,
- 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).

Soms voorkomende bijwerkingen (treden op bij 1 tot 10 op de 1000 patiënten):

- een afname van aantal rode bloedlichaampjes (bloedarmoede) en een afname van het aantal bloedplaatjes (thrombocytopenie),
- 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 (treden op bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten):

- 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 (treden op bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):

- een duidelijke verlaging van sommige witte bloedlichaampjes (agranulocytose),
- hevige en mogelijk ernstige allergische reacties,
- ontsteking van de kleine bloedvaten (vasculitis, inclusief necrotiserende vasculitis van de huid),
- problemen met de zenuwen in de armen en benen (perifere neuropathie),
- ontsteking van de alveesklier (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 nierinsufficiëntie, een verlaging van de urinezuurspiegels in uw bloed en mannelijke onvruchtbaarheid (die omkeerbaar is wanneer de behandeling met Arava wordt gestopt) kunnen ook optreden met een onbekende frequentie.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U ARAVA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Arava niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.
De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Blisterverpakking: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Fles: De fles zorgvuldig gesloten houden.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Arava

- Het werkzame bestanddeel is leflunomide. Eén filmomhulde tablet bevat 10 mg leflunomide.
- De andere bestanddelen zijn: maïszetmeel, povidon (E1201), crospovidon (E1202), colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat (E470b) en lactosemonohydraat in de tabletkern, en talk (E553b), hypromellose (E464), titaandioxide (E171) en macrogol 8000 in het tablet-omhulsel.

Hoe ziet Arava er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Arava 10 mg filmomhulde tabletten zijn wit tot bijna wit en rond . Opdruk op één zijde: ZBN.

De tabletten zijn verpakt in blisters of flessen.

Er zijn verpakkingen van 30 en 100 tabletten verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt am Main

Duitsland

Fabrikant

Sanofi Winthrop Industrie

56, Route de Choisy au Bac

F-60205 Compiègne Cedex

Frankrijk

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

België/Belgique/Belgien

sanofi-aventis Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

sanofi-aventis Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD

Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.

Tel: +356 21493022

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.

Tel: +31 (0)182 557 755

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)180 2 222010

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel: +372 627 34 88

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

sanofi-aventis - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Tel: +351 21 35 89 400

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 103 777

Suomi/Finland

sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

sanofi-aventis
Tel: +44 (0) 1483 505 515

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

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

BIJSLUITER : INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Arava 20 mg filmomhulde tabletten Leflunomide

- **Lees de hele bijsluiter aandachtig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.**Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Arava en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Arava inneemt
3. Hoe wordt Arava ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Arava
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS ARAVA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Arava behoort tot een van geneesmiddelen die anti-reumamiddelen worden genoemd.

Arava wordt gebruikt om volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis of 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. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARAVA INNEEMT

Neem Arava niet in

- als u ooit een **allergische** reactie hebt 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) of op één van de andere bestanddelen van Arava,
- als u **leverproblemen** hebt,
- als u matig-ernstige tot ernstige **nierproblemen** hebt,
- als u een zeer laag aantal **eiwitten in uw bloed** hebt (hypoproteïnemie),
- als u lijdt aan een aandoening die uw **immuunsysteem** aantast (b.v. AIDS),
- als u problemen hebt met uw **beenmerg**, of als u een laag aantal rode of witte bloedcellen of een verminderd aantal plaatjes hebt,
- als u lijdt aan een **ernstige infectie**,
- als u **zwanger** bent of borstvoeding geeft.

Wees extra voorzichtig met Arava

- als u ooit **tuberculose** (een longziekte) heeft gehad.
- als u een **man** bent en een kind wil verwekken, aangezien Arava geboortefwijkingen kan veroorzaken bij pasgeborenen. Om het mogelijke risico zo klein mogelijk te maken, dienen mannen die vader willen worden contact op te nemen met hun arts die hen adviseren te stoppen met Arava en bepaalde geneesmiddelen te nemen die de verwijdering van Arava uit het lichaam versnellen. U zult dan een bloedtest moeten ondergaan om zeker te zijn dat Arava voldoende uit uw lichaam is verwijderd en dan dient u nog ten minste 3 maanden te wachten.

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

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

Arava wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

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,
- **het geneesmiddel genoemd colestyramine (gebruikt om een hoge cholesterolspiegel te verlagen) of actieve kool** gebruikt aangezien deze geneesmiddelen de hoeveelheid Arava die geabsorbeerd wordt door het lichaam, kunnen verminderen,
- **fenytoïne** (gebruikt om epilepsie te behandelen), **warfarine** of **fenprocoumon** (gebruikt om het bloed te verdunnen) of **tolbutamide** (gebruikt om type 2 diabetes te behandelen) gebruikt aangezien deze geneesmiddelen het risico op bijwerkingen kunnen verhogen,

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

Vaccinaties

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

Inname van Arava met voedsel en drank

Arava kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Arava niet als u zwanger bent of denkt dat u **zwanger** zou kunnen zijn. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen Arava niet nemen zonder betrouwbare voorbehoedsmiddelen te gebruiken.

Vertel uw arts als u van plan bent zwanger te worden na het stoppen met Arava, aangezien u zeker moet weten dat alle sporen van Arava uit uw lichaam verwijderd zijn vóór u probeert zwanger te worden.

Dit kan tot 2 jaar duren. Deze wachperiode kan verkort worden tot enkele weken door bepaalde geneesmiddelen te nemen die de verwijdering van Arava uit uw lichaam versnellen. In beide gevallen moet een bloedtest worden gedaan om er zeker van te zijn dat Arava 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 Arava 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 sommige geneesmiddelen voorstellen waardoor de verwijdering van Arava uit het lichaam wordt versneld, aangezien dat het risico voor uw baby kan verkleinen.

Gebruik Arava niet als u borstvoeding geeft, aangezien leflunomide wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Arava kan u een duizelig gevoel geven, wat uw concentratie- en reactievermogen beïnvloeden. Rijd geen auto en bedien geen machines als u hier last van hebt.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Arava

Arava bevat **lactose**. Als uw arts u heeft medegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE WORDT ARAVA INGENOMEN

Volg bij het innemen van Arava nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker..

De gebruikelijke aanvangsdosering van Arava is eenmaal per dag één tablet van 100 mg gedurende de eerste drie dagen. Daarna hebben de meeste mensen een dosering nodig van:

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

Slik de tablet in zijn geheel door met voldoende water.

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

Arava wordt gewoonlijk langdurig gebruikt.

Wat u moet doen als u meer Arava heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u meer van Arava 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.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Arava 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.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Arava bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Raadpleeg uw arts **onmiddellijk** en stop de inname van Arava:

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

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

- **een bleke huid, vermoeidheid, of blauwe plekken** aangezien dit kan wijzen op bloedstoornissen als gevolg van een onbalans in de verschillende types bloedcellen waaruit het bloed is samengesteld,
- **vermoeidheid, buikpijn of geelzucht** (gele verkleuring van de ogen of de huid) aangezien dit kan wijzen op ernstige aandoeningen zoals leverinsufficiëntie, die fataal kan zijn.
- symptomen van een **infectie** zoals **koorts, keelpijn of hoest**, aangezien Arava het risico op een ernstige, eventueel levensbedreigende infectie kan verhogen,
- **hoest of ademhalingsproblemen** aangezien dit kan wijzen op een ontsteking van de longen (interstitiële longaandoening).

Vaak voorkomende bijwerkingen (treden op bij 1 tot 10 op de 100 patiënten):

- 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,
- 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).

Soms voorkomende bijwerkingen (treden op bij 1 tot 10 op de 1000 patiënten):

- een afname van het aantal rode bloedlichaampjes (bloedarmoede) en een afname van het aantal bloedplaatjes (thrombocytopenie),
- 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 (treden op bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten:

- 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 (treden op bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):

- een duidelijke verlaging van sommige witte bloedlichaampjes (agranulocytose),
- hevige en mogelijk ernstige allergische reacties,
- ontsteking van de kleine bloedvaten (vasculitis, inclusief necrotiserende vasculitis van de huid),
- problemen met de zenuwen in de armen en benen (perifere neuropathie),
- 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 nierinsufficiëntie, een verlaging van de urinezuurspiegels in uw bloed en mannelijke onvruchtbaarheid (die omkeerbaar is wanneer de behandeling met Arava wordt gestopt) kunnen ook optreden met een onbekende frequentie.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U ARAVA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Arava niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Blisterverpakking: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Fles: De fles zorgvuldig gesloten houden

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen met doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Arava

- Het werkzame bestanddeel is leflunomide. Eén filmomhulde tablet bevat 20 mg leflunomide.
- De andere bestanddelen zijn: maïszetmeel, povidon (E1201), crospovidon (E1202), colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat (E470b) en lactosemonohydraat in de tabletkern, en talk (E553b), hypromellose (E464), titaandioxide (E171), macrogol 8000 en geel ijzeroxide (E172) in het tablet-omhulsel.

Hoe ziet Arava er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Arava 20 mg filmomhulde tabletten zijn gelig tot oker driehoekig.
Opdruk op één zijde: ZBO.

De tabletten zijn verpakt in blisters of flessen.
Er zijn verpakkingen van 30, 50 en 100 tabletten verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
Frankrijk

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

België/Belgique/Belgien

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

sanofi-aventis - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 35 89 400

France

sanofi-aventis france

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd.

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.

Tel: +39 02 393 91

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva

Tel: +370 5 2755224

România

sanofi-aventis România S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 57 103 777

Suomi/Finland

sanofi-aventis Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

sanofi-aventis AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

sanofi-aventis

Tel: +44 (0) 1483 505 515

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

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

BIJSLUITER : INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Arava 100 mg filmomhulde tabletten Leflunomide

- **Lees de hele bijsluiter aandachtig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.** Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Arava en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Arava inneemt
3. Hoe wordt Arava ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Arava
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS ARAVA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Arava behoort tot een groep geneesmiddelen die anti-reumamiddelen worden genoemd.

Arava wordt gebruikt om volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis of artritis psoriatica.

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. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ARAVA INNEEMT

Neem Arava niet in

- als u ooit een **allergische** reactie hebt 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) of op één van de andere bestanddelen van Arava,
- als u **leverproblemen** hebt,
- als u matig-ernstige tot ernstige **nierproblemen** hebt,
- als u een zeer laag aantal **eiwitten in uw bloed** hebt (hypoproteïnemie),
- als u lijdt aan een aandoening die uw **immuunsysteem** aantast (b.v. AIDS). Anders kan de vermindering van uw immuunafweer erger worden,
- als u problemen hebt met uw **beenmerg**, of als u een laag aantal rode of witte bloedcellen of een verminderd aantal plaatjes hebt,
- als u lijdt aan een **ernstige** infectie,
- als u **zwanger** bent of borstvoeding geeft.

Wees extra voorzichtig met Arava

- als u ooit **tuberculose** (een longziekte) heeft gehad.
- als u een **man** bent en een kind wil verwekken, aangezien Arava geboortefwijkingen kan veroorzaken bij pasgeborenen.

Om het mogelijke risico zo klein mogelijk te maken, dienen mannen die vader willen worden contact op te nemen met hun arts die hen kan adviseren te stoppen met Arava en bepaalde geneesmiddelen te nemen die de verwijdering van Arava uit het lichaam versnellen. U zult dan een bloedtest moeten ondergaan om zeker te zijn dat Arava voldoende uit uw lichaam is verwijderd en dan dient u nog ten minste 3 maanden te wachten.

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

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

Arava wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

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,
- **het geneesmiddel genoemd colestyramine (gebruikt om een hoge cholesterolspiegel te verlagen) of actieve kool** gebruikt aangezien deze geneesmiddelen de hoeveelheid Arava die geabsorbeerd wordt door het lichaam, kunnen verminderen,
- **fenytoïne** (gebruikt om epilepsie te behandelen), **warfarine** of **fenprocoumon** (gebruikt om het bloed te verdunnen) of **tolbutamide** (gebruikt om type 2 diabetes te behandelen) gebruikt aangezien deze geneesmiddelen het risico op bijwerkingen kunnen verhogen,

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

Vaccinaties

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

Inname van Arava met voedsel en drank

Arava kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Arava niet als u zwanger bent of denkt dat u **zwanger** zou kunnen zijn. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen Arava niet nemen zonder betrouwbare voorbehoedsmiddelen te gebruiken.

Vertel uw arts als u van plan bent zwanger te worden na het stoppen met Arava, aangezien u zeker moet weten dat alle sporen van Arava 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 Arava uit uw lichaam versnellen. In beide gevallen moet een bloedtest worden gedaan om er zeker van te zijn dat Arava 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 Arava 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 sommige geneesmiddelen voorstellen waardoor de verwijdering van Arava uit het lichaam wordt versneld, aangezien dat het risico voor uw baby kan verkleinen.

Gebruik Arava niet als u borstvoeding geeft, aangezien leflunomide wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Arava kan u een duizelig gevoel geven, wat uw concentratie- en reactievermogen beïnvloeden. Rijd geen auto en bedien geen machines als u hier last van hebt.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Arava Arava bevat **lactose**. Als uw arts u heeft medegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE WORDT ARAVA INGENOMEN

Volg bij het innemen van Arava nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

De gebruikelijke aanvangsdosering van Arava is eenmaal per dag één tablet van 100 mg gedurende de eerste drie dagen. Daarna hebben de meeste mensen een dosering nodig van:

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

Slik de tablet in zijn geheel door met voldoende water.

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

Arava wordt gewoonlijk langdurig gebruikt.

Wat u moet doen als u meer Arava heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u meer Arava 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.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Arava 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.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Arava bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Raadpleeg uw arts **onmiddellijk** en stop de inname van Arava:

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

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

- **een bleke huid, vermoeidheid, of blauwe plekken** aangezien dit kan wijzen op bloedstoornissen als gevolg van een onbalans in de verschillende types bloedcellen waaruit het bloed is samengesteld,
- **vermoeidheid, buikpijn of geelzucht** (gele verkleuring van de ogen of de huid) aangezien dit kan wijzen op ernstige aandoeningen zoals leverinsufficiëntie, die fataal kan zijn.
- symptomen van een **infectie** zoals **koorts, keelpijn of hoest**, aangezien Arava het risico op een ernstige, eventueel levensbedreigende infectie kan verhogen,
- **hoest of ademhalingsproblemen** aangezien dit kan wijzen op een ontsteking van de longen (interstitiële longaandoening).

Vaak voorkomende bijwerkingen (treden op bij 1 tot 10 op de 100 patiënten):

- 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,
- 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).

Soms voorkomende bijwerkingen (treden op bij 1 tot 10 op de 1000 patiënten):

- een afname van het aantal rode bloedlichaampjes (bloedarmoede) en een afname van het aantal bloedplaatjes(thrombocytopenie),
- 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 (treden op bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten):

- 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 (treden op bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten):

- een duidelijke verlaging van sommige witte bloedlichaampjes (agranulocytose),
- hevige en mogelijk ernstige allergische reacties,
- ontsteking van de kleine bloedvaten (vasculitis, inclusief necrotiserende vasculitis van de huid),
- problemen met de zenuwen in de armen en benen (perifere neuropathie),
- 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 nierinsufficiëntie, een verlaging van de urinezuurspiegels in uw bloed en mannelijke onvruchtbaarheid (die omkeerbaar is wanneer de behandeling met Arava wordt gestopt) kunnen ook optreden met een onbekende frequentie.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U ARAVA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Arava niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.
De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval.
Vraag uw apotheker wat u met medicijnen met doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Arava

- Het werkzame bestanddeel is leflunomide. Eén filmomhulde tablet bevat 100 mg leflunomide.
- De andere bestanddelen zijn: maïszetmeel, povidon (E1201), crospovidon (E1202), talk (E553b), colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat (E470b) en lactosemonohydraat in de tabletkern, en talk (E553b), hypromellose (E464), titaandioxide (E171) en macrogol 8000 in het tablet-omhulsel.

Hoe ziet Arava er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Arava 100 mg filmomhulde tabletten zijn wit tot bijna wit en rond . Opdruk op één zijde: ZBP.

De tabletten zijn verpakt in blisters.
Verpakking van 3 tabletten zijn beschikbaar.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
Frankrijk

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

België/Belgique/Belgien

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

sanofi-aventis - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 35 89 400

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 103 777

Suomi/Finland

sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

sanofi-aventis
Tel: +44 (0) 1483 505 515

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

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