

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Aubagio + Public Assessment Report (sept 2013)	teriflunomide + rifampicine	afname AUC teriflunomide met 40%. Regime: teriflunomide 70 mg enkele dosis + rifampicine 600 mg 1 dd gedurende 22 dagen. GIC: normale dosering teriflunomide is 14 mg 1 dd	1A
SPC Arava + Scientific Discussion (2005)  Css = steady-state concentratie	leflunomide + rifampicine	toename Cmax teriflunomide met 40%, AUC niet significant veranderd. Regime: leflunomide eenmalig + rifampicine meervoudig; mechanisme is onduidelijk. Fabrikant concludeert rifampicine geen invloed heeft op Css teriflunomide. GIC: conclusie fabrikant niet te herleiden.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC + Public Assessment Report Aubagio (sept 2013)	teriflunomide + inductoren	voorzichtigheid geboden bij gebruik rifampicine en andere krachtige inductoren van CYP en transporteiwitten.  Teriflunomide hoofdzakelijk onveranderd uitgescheiden via feces. CYP450 metabolisme geen rol. Ondergaat primair hydrolyse en secundair oxidatie, N-acetylatie en sulfaat conjugatie. TMF-oxalinaat is de enige detecteerbare metaboliet in plasma. Teriflunomide is substraat voor BCRP.
Arava EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation (06/11/2014)	leflunomide	geeft aan dat er met de ontwikkeling van teriflunomide interactiestudies zijn gedaan welke overeenkomen met eerdere resultaten. Verder geen specifieke informatie over deze interactiestudies. GIC: uit gegevens fabrikant niet duidelijk dat resultaten IA studie leflunomide + rifampicine overeenkomt met resultaten IA studie teriflunomide + rifampicine.
Scientific discussion Arava datum/versie 2005 (GIC: oud en ingehaald door Aubagio)	leflunomide + rifampicine	2 farmacokinetische interactiestudies (met cimetidine en rifampicine) indiceerden dat CYP450 remming of inductie geen invloed heeft op de steady-state plasmaconcentratie van A771726 (=teriflunomide).
SPC Rifadin/rifampicine Sandoz	leflunomide + rifampicine	combinatie met de volgende geneesmiddelen vereist een voorzorg bij gebruik door specifieke parameters te volgen of door klinische bewaking: immunosuppressiva (bijv. azathioprine, ciclosporine, leflunomide, tacrolimus, sirolimus).

## Opmerkingen

WFG: vreemd dat rifampicine een dergelijk groot effect heeft op 1-malig teriflunomide (dit heeft een lange t<sub>1/2</sub>). Internist: de "werkzaamheid" van de meeste MS middelen is helaas onzeker en nauwelijks in het individu vast te stellen (Prescrire verwees teriflunamide al naar de prullenbak). Een duidelijke relatie tussen spiegel en (mogelijk) effect zal dan ook wel niet duidelijk zijn. Alleen spreken over beïnvloeding van de plasmaconcentratie en niet van de "werkzaamheid" ?

Pubmed: niets gevonden op andere inductoren (fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne, hypericum, bosentan, dexamethason, efavirenz, nevirapine en rifabutine).

### Leflunomide ook meenemen

Leflunomide (prodrug) wordt voor 70% omgezet in het werkzame teriflunomide. Volgens afspraak koppelen we ook de prodrug als de actieve vorm wordt beïnvloed. En in geval van teriflunomide als 'dader' moet leflunomide ook meelopen.



Risicogroep	
-------------	--

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WFG	Ja	Ja	24 maart 2015