

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Teva 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 10 mg Leflunomid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 97,25 mg Lactose-Monohydrat und 3,125 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weißerunde Filmtabletten, mit der Prägung „10“ auf der einen und „L“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ (DMARD)) zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver rheumatoider Arthritis

Durch eine kurz zurückliegende oder gleichzeitige Behandlung mit hepato- oder hämatotoxischen DMARDs (z. B. Methotrexat) kann das Risiko schwerer Nebenwirkungen erhöht werden; deshalb ist die Einleitung einer Behandlung mit Leflunomid sorgfältig unter Nutzen-Risiko-Abwägung dieser Besonderheiten zu überlegen.

Darüber hinaus kann es durch einen Wechsel von Leflunomid zu einem anderen DMARD bei Nichtbeachten des Auswaschverfahrens (siehe Abschnitt 4.4) möglicherweise zu einem erhöhten Risiko von zusätzlichen Nebenwirkungen kommen, selbst wenn der Wechsel schon länger zurückliegt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung ist nur von Fachärzten einzuleiten und zu überwachen, die über ausreichende Erfahrung in der Behandlung von rheumatoider Arthritis verfügen.

Alaninaminotransferase (ALT) oder Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase (SGPT) und ein vollständiges Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild und Plättchenzahl, müssen zur gleichen Zeit und mit gleicher Häufigkeit

- vor Beginn der Behandlung mit Leflunomid,
- alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung und
- anschließend alle 8 Wochen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

- Bei rheumatoider Arthritis: Die Behandlung mit Leflunomid wird üblicherweise mit einer Aufwärtigungsdosis von 100 mg einmal täglich über 3 Tage begonnen. Der Verzicht auf die

Aufsättigungsdosis kann möglicherweise das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen vermindern (siehe Abschnitt 5.1).

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 10 bis 20 mg Leflunomid einmal täglich je nach Schwere (Aktivität) der Erkrankung.

Die therapeutische Wirkung ist normalerweise nach 4 bis 6 Wochen zu erwarten und kann sich während der nächsten 4 bis 6 Monate noch steigern.

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Auch bei Patienten über 65 Jahre ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Pädiatrische Patienten

Leflunomid Teva sollte bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei juveniler rheumatoider Arthritis (JRA) nicht gesichert sind (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Leflunomid Teva Filmtabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Das Ausmaß der Resorption von Leflunomid wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (insbesondere wenn Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme auftraten), oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.
- Patienten mit schwerem Immundefekt, z. B. AIDS.
- Patienten mit deutlich eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie, die andere Ursachen als die rheumatoide Arthritis haben.
- Patienten mit schweren Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit mittlerer bis schwerer Niereninsuffizienz, da für die Behandlung dieser Patientengruppe nicht genügend klinische Erfahrung vorliegt.
- Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z. B. bei nephrotischem Syndrom.
- Schwangere oder Frauen in gebärfähigem Alter, die keinen zuverlässigen Empfängnischutz praktizieren, sowohl während der Behandlung mit Leflunomid als auch nach Beenden der Therapie, solange der Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten über 0,02 mg/l liegt (siehe Abschnitt 4.6). Eine Schwangerschaft muss vor Therapiebeginn mit Leflunomid ausgeschlossen werden.
- Stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Verabreichung von hepato- oder hämatotoxischen DMARDs (z. B. Methotrexat) ist nicht empfehlenswert.

Der aktive Metabolit von Leflunomid (A771726) hat eine lange Halbwertszeit von üblicherweise 1 bis 4 Wochen. Schwere Nebenwirkungen (z. B. Hepatotoxizität, Hämatotoxizität oder allergische Reaktionen, siehe unten) könnten daher selbst nach Beendigung der Behandlung mit Leflunomid auftreten. Wenn solche toxischen Reaktionen auftreten oder wenn A771726 aus irgendeinem anderen Grund schnell aus dem Körper eliminiert werden muss, so sind Auswaschmaßnahmen durchzuführen. Die Auswaschmaßnahmen können, falls klinisch notwendig, wiederholt werden.

Zum Auswaschverfahren und anderen empfohlenen Maßnahmen im Fall einer gewünschten oder unbeabsichtigten Schwangerschaft siehe Abschnitt 4.6.

Leberreaktionen

Während der Behandlung mit Leflunomid wurde in seltenen Fällen über schwere Leberschäden berichtet, darunter auch Fälle mit tödlichem Ausgang. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf. Häufig wurden gleichzeitig andere hepatotoxische Medikamente verabreicht. Es ist daher unbedingt erforderlich, dass die empfohlenen Überwachungsmaßnahmen streng eingehalten werden.

ALT (SGPT) muss vor Beginn und während der ersten 6 Monate der Behandlung mit Leflunomid genauso häufig wie das vollständige Blutbild (alle 2 Wochen) kontrolliert werden und anschließend alle 8 Wochen.

Bei Erhöhung der ALT (SGPT) auf Werte zwischen dem 2- bis 3fachen der oberen Normgrenze kann eine Dosisreduzierung von 20 mg auf 10 mg in Betracht gezogen werden, und es müssen wöchentliche Kontrollen erfolgen. Falls die Erhöhung der ALT (SGPT) auf Werte über dem 2fachen der oberen Normwerte persistiert oder auf mehr als das 3fache der oberen Normgrenze ansteigt, muss Leflunomid abgesetzt und Auswaschmaßnahmen eingeleitet werden. Es wird empfohlen, die Kontrollen der Leberenzyme nach Abbruch der Behandlung mit Leflunomid fortzusetzen, bis sich die Leberenzymwerte normalisiert haben.

Es wird aufgrund möglicher additiver hepatotoxischer Effekte empfohlen, während der Behandlung mit Leflunomid Alkohol zu meiden.

Da der aktive Metabolit von Leflunomid, A771726, in hohem Maß an Proteine gebunden wird und über hepatische Metabolisierung und Gallesekretion ausgeschieden wird, können die Plasmaspiegel von A771726 bei Patienten mit Hypoproteinämie erhöht sein. Bei Patienten mit schwerer Hypoproteinämie oder eingeschränkter Leberfunktion ist Leflunomid Teva daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hämatologische Reaktionen

Gleichzeitig mit der Kontrolle von ALT muss ein vollständiges Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild und Plättchenzahl, sowohl vor Beginn der Behandlung mit Leflunomid erstellt werden als auch alle 2 Wochen innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung und anschließend alle 8 Wochen.

Bei Patienten mit vorbestehender Anämie, Leukopenie und/oder Thrombozytopenie sowie bei Patienten mit eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder mit einem Risiko für Knochenmarksdepression ist das Risiko von hämatologischen Störungen erhöht. Falls solche Effekte auftreten, sollten Auswaschmaßnahmen (siehe unten) erwogen werden, um die Plasmaspiegel von A771726 zu senken.

Bei schweren hämatologischen Reaktionen, einschließlich Panzytopenie, müssen Leflunomid Teva und alle anderen myelosuppressiven Begleittherapien abgesetzt werden und sofort Auswaschmaßnahmen für Leflunomid eingeleitet werden.

Kombinationsbehandlung

Die gleichzeitige Anwendung von Leflunomid und anderen antirheumatischen Basistherapeutika wie Malariamitteln (z. B. Chloroquin und Hydroxychloroquin), i.m. oder oral verabreichtem Gold, DPenicillamin, Azathioprin und anderen immunsuppressiv wirkenden Substanzen einschließlich Inhibitoren des Tumor-Nekrose-Faktors-alpha wurde bisher nicht adäquat in randomisierten Studien untersucht (mit Ausnahme von Methotrexat, siehe Abschnitt 4.5). Das Risiko einer Kombinationstherapie, vor allem in der Langzeitbehandlung, ist nicht bekannt. Da eine solche Therapie zu additiver oder gar synergistischer Toxizität (z. B. Hepato- oder Hämatotoxizität) führen kann, ist eine gleichzeitige Verabreichung von Leflunomid mit einem weiteren DMARD (z. B. Methotrexat) nicht empfehlenswert.

Vorsicht ist geboten, wenn Leflunomid gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln (mit Ausnahme nichtsteroidaler Antirheumatika), die auch durch CYP2C9 metabolisiert werden, wie Phenytoin, Warfarin, Phenprocoumon und Tolbutamid, gegeben wird.

Umstellung auf eine andere Behandlung

Da Leflunomid eine lange Verweildauer im Körper besitzt, kann die Umstellung auf ein anderes DMARD (z. B. Methotrexat), wenn kein Auswaschverfahren (siehe unten) durchgeführt wird, auch längerfristig nach beendeter Gabe von Leflunomid das Risiko additiver Effekte/Unverträglichkeiten erhöhen (z. B. Beeinflussung der Kinetik, Organtoxizität).

In ähnlicher Weise können kurz zurückliegende Behandlungen mit hepato- oder hämatotoxischen Arzneimitteln (z. B. Methotrexat) vermehrt zu Nebenwirkungen führen; daher ist die Einleitung einer Behandlung mit Leflunomid sorgfältig unter Nutzen-Risiko-Abwägung dieser Besonderheiten zu überlegen und nach einem Wechsel in der Anfangszeit eine engere Überwachung erforderlich.

Hautreaktionen

Bei Auftreten einer ulzerierenden Stomatitis ist die Behandlung mit Leflunomid abzubrechen.

Sehr selten wurde bei Patienten, die mit Leflunomid behandelt wurden, über Stevens-Johnson- Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse berichtet. Sobald Haut- und/oder Schleimhautreaktionen beobachtet werden, die diese schwerwiegenden Reaktionen vermuten lassen, müssen Leflunomid Teva und alle anderen Therapien, die möglicherweise damit im Zusammenhang stehen, abgesetzt werden und umgehend Auswaschmaßnahmen zu Leflunomid eingeleitet werden. In solchen Fällen ist ein vollständiges Auswaschen essenziell. Leflunomid darf in diesen Fällen nicht wieder verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Psoriasis pustulosa und eine Verschlechterung einer Psoriasis sind nach der Einnahme von Leflunomid berichtet worden. Eine Beendigung der Behandlung sollte unter Berücksichtigung der Erkrankung des Patienten und seiner Vorgeschichte in Betracht gezogen werden.

Infektionen

Von immunsuppressiven Arzneimitteln – wie Leflunomid – ist bekannt, dass sie die Anfälligkeit von Patienten für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhen. Infektionen können einen erhöhten Schweregrad aufweisen und daher eine frühzeitige und effiziente Behandlung erfordern. Treten schwere, unkontrollierte Infektionen auf, kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Leflunomid zu unterbrechen und – wie unten beschrieben – Auswaschmaßnahmen einzuleiten.

Bei Patienten, die mit Leflunomid und anderen immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden, sind Einzelfälle von Progressiver Multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) berichtet worden.

Das Risiko einer Tuberkulose sollte berücksichtigt werden. Ein Tuberkulintest sollte für Patienten mit weiteren Tuberkuloserisikofaktoren erwogen werden.

Reaktionen der Atemwege

Unter der Behandlung mit Leflunomid wurden interstitielle Lungenerkrankungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8); das Risiko hierfür ist bei Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung in der Vorgeschichte erhöht. Die interstitielle Lungenerkrankung kann während der Therapie akut auftreten und unter Umständen zum Tode führen. Lungenbeschwerden wie Husten oder Dyspnoe sind gegebenenfalls ein Grund, die Therapie zu unterbrechen und eine entsprechende Untersuchung vorzunehmen.

Periphere Neuropathie

Bei Patienten, die mit Leflunomid Teva behandelt wurden, sind Fälle von peripherer Neuropathie berichtet worden. Die meisten Patienten besserten sich nach dem Absetzen von Leflunomid Teva, jedoch weisen die Studienergebnisse eine breite Variabilität auf, das heißt bei einigen Patienten bildete sich die Neuropathie zurück und manche Patienten hatten andauernde Symptome. Bei älteren Patienten über 60 Jahre mit einer gleichzeitigen neurotoxischen Behandlung und Diabetes kann das Risiko einer peripheren Neuropathie erhöht sein. Wenn Patienten unter der Einnahme von Leflunomid Teva eine periphere Neuropathie entwickeln, sollten ein Absetzen der Leflunomid-Teva-Therapie und Auswaschmaßnahmen in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Blutdruck

Der Blutdruck muss vor Beginn und während der Therapie mit Leflunomid in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Zeugungswunsch (Empfehlungen für Männer)

Männliche Patienten sollten sich einer möglichen, über den Mann vermittelten Fetotoxizität von Leflunomid bewusst sein. Daher soll ein zuverlässiger Empfängnischutz während der Behandlung mit Leflunomid gewährleistet sein.

Es gibt keine spezifischen Daten zum Risiko einer über den Mann vermittelten Fetotoxizität von Leflunomid. Es wurden jedoch keine tierexperimentellen Untersuchungen zur Abklärung dieses spezifischen Risikos durchgeführt. Zur Minimierung möglicher Risiken sollten Männer, die ein Kind zeugen möchten, in Erwägung ziehen, Leflunomid abzusetzen und 8 g Colestyramin 3-mal täglich für 11 Tage oder 50 g Aktivkohlepulver 4-mal täglich für 11 Tage einzunehmen.

Bei beiden Vorgehensweisen wird im Anschluss die Plasmakonzentration von A771726 zum ersten Mal gemessen. In der Folge muss die A771726-Plasmakonzentration nach einem Intervall von mindestens 14 Tagen nochmals bestimmt werden. Wenn beide Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l liegen sowie nach einer Wartezeit von mindestens 3 Monaten ist das toxische Risiko für den Fetus sehr gering.

Auswaschmaßnahmen

Es werden 8 g Colestyramin 3-mal täglich oder 50 g Aktivkohlepulver 4-mal täglich verabreicht. Eine komplette Auswaschphase dauert normalerweise 11 Tage. In Abhängigkeit von den klinischen oder laborchemischen Variablen kann die Dauer jedoch entsprechend verändert werden.

Lactose

Leflunomid Teva enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Bei kurz zurückliegender oder gleichzeitiger Gabe hepato- oder hämatotoxischer Arzneimittel sowie bei Einnahme solcher Arzneimittel nach einer Leflunomidtherapie ohne Durchführung einer Auswaschphase können verstärkt Nebenwirkungen auftreten (siehe auch Angaben zur Kombinationsbehandlung in Abschnitt 4.4). Deshalb

ist nach einem Wechsel in der Anfangszeit eine engere Überwachung der Leberenzyme und der Blutwerte erforderlich.

In einer kleinen (n = 30) Studie mit gleichzeitiger Gabe von Leflunomid (10–20 mg/Tag) und Methotrexat (10–25 mg/Woche) wurde bei 5 der 30 Patienten ein 2- bis 3facher Anstieg der Leberenzymwerte beobachtet. Alle erhöhten Enzymwerte normalisierten sich, in 2 Fällen unter fortgesetzter Verabreichung beider Arzneimittel und in 3 Fällen nach Absetzen von Leflunomid. Eine über 3fache Erhöhung der Werte wurde bei 5 weiteren Patienten gesehen. Auch diese Enzymwerterhöhungen waren reversibel, in 2 Fällen unter der fortgesetzten Gabe beider Arzneimittel und in 3 Fällen nach dem Absetzen von Leflunomid.

Bei der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis sind bisher keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Leflunomid (10–20 mg/Tag) und Methotrexat (10–25 mg/Woche) beschrieben.

Während der Therapie mit Leflunomid sollten die Patienten nicht mit Colestyramin oder Aktivkohlepulver behandelt werden, da dies zu einer raschen und signifikanten Senkung der Plasmaspiegel von A771726 (aktiver Metabolit des Leflunomids; siehe auch Abschnitt 5.) führt. Dies geschieht vermutlich durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs und/oder gastrointestinale Dialyse von A771726.

Patienten, die bereits nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und/oder Kortikosteroide einnehmen, dürfen die Einnahme auch während der Therapie mit Leflunomid fortsetzen.

Die Enzyme, die beim Stoffwechsel von Leflunomid und seinen Metaboliten eine Rolle spielen, sind nicht genau bekannt. In einer *In-vivo*-Untersuchung mit Cimetidin (nicht spezifischer Cytochrom- P450-Inhibitor) konnte keine signifikante Wechselwirkung gezeigt werden. Nach Verabreichung einer Einzeldosis Leflunomid an Probanden, die Mehrfachdosen Rifampicin (nicht spezifischer Cytochrom-P450-Induktor) erhielten, waren die A771726-Spitzenpiegel um etwa 40 % erhöht, während sich die AUC nicht deutlich änderte. Der Mechanismus dieses Effekts ist unklar.

In-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass A771726 die Cytochrom-P450C9 (CYP2C9)- Aktivität hemmt. In klinischen Untersuchungen wurden bei gleichzeitiger Gabe von Leflunomid und NSAR, die an CYP2C9 metabolisiert werden, keine Probleme hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Leflunomid gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln als NSAR, die auch an CYP2C9 metabolisiert werden, wie Phenytoin, Warfarin, Phenprocoumon und Tolbutamid, gegeben wird.

In einer Untersuchung, bei der Probandinnen gleichzeitig Leflunomid und ein orales 3-Phasen-Kontrazeptivum mit 30 µg Ethinylestradiol erhielten, zeigte sich keine Beeinträchtigung der empfängnisverhütenden Wirkung des Kontrazeptivums, und die Pharmakokinetik von A771726 verlief innerhalb der erwarteten Bereiche.

Impfungen

Es gibt keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Impfungen während einer Leflunomidtherapie. Die Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen wird jedoch nicht empfohlen. Ist nach Absetzen von Leflunomid Teva die Gabe eines attenuierten Lebendimpfstoffs beabsichtigt, sollte die lange Halbwertszeit von Leflunomid bedacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der aktive Metabolit von Leflunomid, A771726, verursacht vermutlich schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Leflunomid Teva ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 2 Jahren (siehe „Wartezeit“ weiter unten) bzw. bis zu 11 Tagen (siehe „Auswaschmaßnahmen“ weiter unten) nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Patientinnen sind darauf aufmerksam zu machen, dass sie bei jeder Verzögerung im Einsetzen der Monatsblutung oder bei jedem anderen Grund, der eine Schwangerschaft vermuten lässt, sofort ihren Arzt benachrichtigen müssen, um einen Schwangerschaftstest durchführen zu lassen; bei einem positiven Ergebnis müssen Arzt und Patientin das Risiko für die Schwangerschaft besprechen. Möglicherweise kann ein rasches Absenken des Blutspiegels des aktiven Metaboliten durch Einleitung des nachfolgend beschriebenen Verfahrens zur Arzneistoffelimination bei der ersten Verzögerung der Regel das Leflunomid-bedingte Risiko für den Fetus verringern.

In einer kleinen prospektiven Studie bei Frauen (n = 64), die unbeabsichtigt schwanger wurden, wobei die Einnahme von Leflunomid nicht länger als bis 3 Wochen nach der Konzeption erfolgte und ein Auswaschverfahren angeschlossen wurde, wurden keine signifikanten Unterschiede (p = 0,13) hinsichtlich der Gesamtrate von bedeutenden strukturellen Schäden (5,4 %) im Vergleich zu beiden Vergleichsgruppen festgestellt (4,2 % bei der Gruppe mit analoger Erkrankung [n = 108] und 4,2 % bei gesunden, schwangeren Frauen [n = 78]).

Bei Frauen, die mit Leflunomid behandelt werden und schwanger werden wollen, wird eine der folgenden Vorgehensweisen empfohlen, um sicherzustellen, dass der Fetus keinen toxischen A771726-Konzentrationen ausgesetzt wird (Ziel ist eine Konzentration unter 0,02 mg/l):

Wartezeit

Man muss davon ausgehen, dass die A771726-Plasmaspiegel für einen längeren Zeitraum über 0,02 mg/l liegen. Ein Absinken der Konzentration unter 0,02 mg/l ist erst etwa 2 Jahre nach Beendigung der Behandlung mit Leflunomid zu erwarten.

Nach einer Wartezeit von 2 Jahren wird die Plasmakonzentration von A771726 zum ersten Mal gemessen. In der Folge muss die A771726-Plasmakonzentration nach einem Intervall von mindestens 14 Tagen nochmals bestimmt werden. Wenn beide Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l liegen, ist kein teratogenes Risiko zu erwarten.

Für weitere Informationen zur Testmethode setzen Sie sich bitte mit dem Pharmazeutischen Unternehmer oder dessen örtlichem Vertreter in Verbindung (siehe Abschnitt 7.).

Auswaschmaßnahmen

Nach Absetzen der Leflunomidtherapie

- werden 8 g Colestyramin 3-mal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen verabreicht, oder es
- werden 50 g Aktivkohlepulver 4-mal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen gegeben.

Unabhängig von dem gewählten Auswaschverfahren, ist im Anschluss ebenfalls eine Überprüfung des Plasmaspiegels durch zwei getrennte Tests im Abstand von mindestens 14 Tagen und eine Wartezeit von 1½ Monaten zwischen dem ersten Messen eines Plasmaspiegels unter 0,02 mg/l und der Befruchtung erforderlich.

Frauen in gebärfähigem Alter sollen darauf hingewiesen werden, dass nach Absetzen der Therapie eine Wartezeit von 2 Jahren erforderlich ist, bevor sie schwanger werden dürfen. Ist eine Wartezeit von bis zu etwa 2 Jahren mit verlässlichem Empfängnischutz nicht praktikabel, kann die vorsorgliche Einleitung von Auswaschmaßnahmen ratsam sein.

Sowohl Colestyramin als auch Aktivkohlepulver können die Resorption von Östrogenen und Progestagenen so beeinflussen, dass ein zuverlässiger Empfängnischutz mit oralen Kontrazeptiva

während der Auswaschmaßnahmen mit Colestyramin oder Aktivkohlepulver nicht garantiert werden kann. Es wird daher empfohlen, andere Methoden des Empfängnisschutzes anzuwenden.

Stillzeit

Tierversuche zeigen, dass Leflunomid bzw. seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Deshalb dürfen stillende Frauen kein Leflunomid erhalten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beim Auftreten von Nebenwirkungen wie Schwindel kann die Fähigkeit des Patienten, sich zu konzentrieren und richtig zu reagieren, beeinträchtigt sein. In diesem Fall sollen Patienten nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen, die unter Leflunomid auftraten, sind: leichte Blutdruckerhöhung, Leukopenie, Parästhesie, Kopfschmerzen, Schwindel, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Erkrankungen der Mundschleimhaut (z. B. aphthöse Stomatitis, Mundulzera), Bauchschmerzen, verstärkter Haarausfall, Ekzem, Hautausschlag (u. a. makulopapulöser Ausschlag), Pruritus, trockene Haut, Sehnenscheidenentzündung, CK-Erhöhung, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust (im Allgemeinen unbedeutend), Asthenie, leichte allergische Reaktionen und erhöhte Leberwerte (Transaminasen [insbesondere ALT], seltener Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin).

Einteilung der erwarteten Häufigkeiten:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: schwere Infektionen, einschließlich Sepsis, unter Umständen mit letalem Verlauf.

Wie andere Immunsuppressiva kann Leflunomid die Anfälligkeit für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhen (siehe auch Abschnitt 4.4). Folglich kann insgesamt die Häufigkeit von Infektionen zunehmen (insbesondere Rhinitis, Bronchitis und Pneumonie).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Das Malignomrisiko, insbesondere die Gefahr lymphoproliferativer Veränderungen, ist bei Anwendung mancher Immunsuppressiva erhöht.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Leukopenie (Leukozyten > 2 G/l).

Gelegentlich: Anämie, leichte Thrombozytopenie (Plättchen < 100 G/l).

Selten: Panzytopenie (möglicherweise aufgrund antiproliferativer Mechanismen),
Leukopenie (Leukozyten < 2 G/l), Eosinophilie.

Sehr selten: Agranulozytose.

Eine kurz zurückliegende, gleichzeitige oder anschließende Anwendung von potenziell myelosuppressiv wirkenden Substanzen kann mit einem erhöhten Risiko von hämatologischen

Effekten verbunden sein.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: leichte allergische Reaktionen.

Sehr selten: schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Vaskulitis, einschließlich nekrotisierender Vaskulitis der Haut.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: CK-Erhöhung.

Gelegentlich: Hypokaliämie, Hyperlipidämie, Hypophosphatämie.

Selten: LDH-Erhöhung.

Nicht bekannt: Hypourikämie.

Psychiatrische Erkrankungen Gelegentlich: Angstgefühl.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Parästhesie, Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie.

Herzerkrankungen

Häufig: leichte Blutdruckerhöhung.

Selten: schwere Blutdruckerhöhung.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: interstitielle Lungenerkrankung (einschließlich interstitieller Pneumonitis), unter Umständen mit letalem Verlauf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Erkrankungen der Mundschleimhaut (z. B. aphthöse Stomatitis, Mundulzera), Bauchschmerzen.

Gelegentlich: Geschmacksveränderungen.

Sehr selten: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: erhöhte Leberwerte (Transaminasen [insbesondere ALT], seltener Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin).

Selten: Hepatitis, Gelbsucht/Cholestase.

Sehr selten: schwere Leberschäden wie Leberversagen und akute Lebernekrose, unter Umständen mit letalem Verlauf.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: verstärkter Haarausfall, Ekzem, Hautausschlag (u. a. makulopapulöser Ausschlag), Pruritus, trockene Haut.

Gelegentlich: Nesselsucht.

Sehr selten: toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme.

Nicht bekannt: kutaner Lupus erythematodes, Psoriasis pustulosa oder Verschlechterung einer Psoriasis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Sehnenscheidenentzündung.

Gelegentlich: Sehnenruptur.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Nierenversagen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: geringe (reversible) Verringerung der Spermienkonzentration, Gesamtspermienzahl und schnellen progressiven Motilität.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust (im Allgemeinen unbedeutend), Asthenie.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gibt Berichte von chronischer Überdosierung bei Patienten, die täglich bis zum Fünffachen der empfohlenen Tagesdosis von Leflunomid eingenommen haben, sowie Berichte von akuter Überdosierung bei Erwachsenen und Kindern. Bei den meisten Fallmeldungen von Überdosierung wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Die Nebenwirkungen entsprachen dem Verträglichkeitsprofil von Leflunomid: Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall, erhöhte Werte der Leberenzyme, Anämie, Leukopenie, Juckreiz und Hautausschlag.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung oder Vergiftung wird Colestyramin oder Kohle empfohlen, um die Ausscheidung zu beschleunigen. Die orale Verabreichung von 8 g Colestyramin 3-mal am Tag über 24 Stunden senkte bei drei Probanden die Plasmaspiegel von A771726 um ca. 40 % innerhalb von 24 Stunden und um 49 % bis 65 % innerhalb von 48 Stunden.

Die Verabreichung von Aktivkohle (Pulver zur Suspension verarbeitet), oral oder über nasogastralen Tubus (50 g alle 6 Stunden für 24 Stunden), ergab eine Senkung der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten A771726 um 37 % innerhalb von 24 Stunden und um 48 % innerhalb von 48 Stunden. Diese Auswaschmaßnahmen können, falls klinisch erforderlich, wiederholt werden.

Untersuchungen sowohl mit Hämodialyse als auch mit CAPD (kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse) deuten darauf hin, dass A771726, der Hauptmetabolit von Leflunomid, nicht dialysierbar ist.

5. HARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 harmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiv wirkendes Immunsuppressivum, ATC-Code: L04AA13.

Humanpharmakologie

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ (DMARD)) mit antiproliferativen Eigenschaften.

Tierpharmakologie

Leflunomid ist in Tiermodellen bei Arthritis und anderen Autoimmunerkrankungen sowie Transplantation wirksam, hauptsächlich wenn es während der Sensibilisierungsphase verabreicht wird. Es besitzt immunmodulatorische/immunsuppressive Merkmale, wirkt antiproliferativ und zeigt antiphlogistische Eigenschaften. Leflunomid zeigte in Tiermodellen von Autoimmunerkrankungen die beste schützende Wirkung, wenn es in der Frühphase des Krankheitsverlaufs verabreicht wurde.

In vivo wird es rasch und fast vollständig zu A771726 metabolisiert, das *in vitro* aktiv ist und für die therapeutische Wirkung als verantwortlich gilt.

Wirkmechanismus

A771726, der aktive Metabolit von Leflunomid, hemmt beim Menschen das Enzym Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) und zeigt eine antiproliferative Wirkung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit von Leflunomid bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurde in 4 kontrollierten Studien nachgewiesen (1 in Phase II und 3 in Phase III). Die Phase-II-Untersuchung, Studie YU203, war randomisiert; 402 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis erhielten entweder Placebo (n = 102) oder Leflunomid 5 mg/Tag (n = 95), 10 mg/Tag (n = 101) oder 25 mg/Tag (n = 104). Die Behandlungsdauer betrug 6 Monate.

Alle Patienten in den Phase-III-Studien, die mit Leflunomid behandelt wurden, erhielten eine Initialdosis von 100 mg/Tag über 3 Tage.

In der randomisierten Studie MN301 erhielten 358 Personen mit aktiver rheumatoider Arthritis 20 mg/Tag Leflunomid (n = 133), 2 g/Tag Sulfasalazin (n = 133) oder Placebo (n = 92). Die Behandlungsdauer betrug 6 Monate.

Bei der Studie MN303 handelt es sich um eine als freiwillige Fortsetzung der Studie MN301 konzipierte 6-monatige Blindstudie ohne Placebo-Arm, die in einem 12-Monate-Vergleich zwischen Leflunomid und Sulfasalazin resultierte.

Im Rahmen der randomisierten Studie MN302 wurden 999 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis mit 20 mg/Tag Leflunomid (n = 501) oder 7,5 mg/Woche Methotrexat mit einer Steigerung auf 15 mg/Woche (n = 498) behandelt. Folsäure-Supplementierung erfolgte freiwillig und nur bei 10 % der Patienten. Die Behandlungsdauer betrug 12 Monate.

In der randomisierten Studie US301 erhielten 482 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis 20 mg/Tag Leflunomid (n = 182) oder 7,5 mg/Woche Methotrexat mit einer Steigerung auf 15 mg/Woche (n = 182) oder Placebo (n = 118). Allen Patienten wurde 1 mg Folsäure zweimal täglich verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug 12 Monate.

In allen 3 Placebo-kontrollierten Studien war Leflunomid in einer Dosierung von mindestens 10 mg/Tag (10 bis 25 mg in Studie YU203, 20 mg in den Studien MN301 und US301) statistisch signifikant wirksamer als Placebo hinsichtlich der Reduzierung der Symptome der rheumatoiden Arthritis. Die ACR (American College of Rheumatology)-Response-Raten in der Studie YU203 betragen 27,7 % für Placebo und 31,9 % für 5 mg, 50,5 % für 10 mg und 54,5 % für 25 mg/Tag Leflunomid. In den Phase-III-Studien betragen die ACR-Response-Raten für 20 mg/Tag Leflunomid 54,6 % gegenüber 28,6 % bei Placebo (Studie MN301) und 49,4 % gegenüber 26,3 % bei Placebo (Studie US301). Nach 12-monatiger Behandlung betragen die ACR-Response-Raten der mit Leflunomid behandelten Patienten 52,3 % (Studien MN301/303), 50,5 % (Studie MN302) und 49,4 % (Studie US301) im Vergleich zu 53,8 % (Studien MN301/303) bei den mit Sulfasalazin behandelten Patienten sowie 64,8 % (Studie MN302) und 43,9 % (Studie US301) in der Methotrexat-Gruppe. In der Studie MN302 war Leflunomid signifikant weniger wirksam als Methotrexat. In Studie US301 wurde jedoch zwischen Leflunomid und Methotrexat hinsichtlich der primären Wirksamkeitsparameter kein signifikanter Unterschied beobachtet. Kein Unterschied war zu sehen zwischen Leflunomid und Sulfasalazin (Studie MN301). Die Wirkung der Behandlung mit Leflunomid setzte nach 1 Monat ein, stabilisierte sich nach 3 bis 6 Monaten und hielt während der gesamten Behandlungsdauer an.

Eine randomisierte, doppelblinde Non-Inferiority-Studie mit Parallelgruppendesign verglich die relative Wirksamkeit von zwei verschiedenen Leflunomid-Erhaltungsdosen, 10 mg und 20 mg täglich. Aus den Ergebnissen ergibt sich, dass eine Erhaltungsdosis von 20 mg Vorteile bezüglich der Wirksamkeit aufweisen kann, andererseits zeigte sich unter der Erhaltungsdosis von 10 mg ein günstigeres Sicherheitsprofil.

Kinder und Jugendliche

Leflunomid wurde in einer multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten Doppelblindstudie bei 94 Patienten (47 pro Arm) mit polyartikulär verlaufender juveniler rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren litten, ungeachtet der Art der Entstehung, unter aktiver polyartikulär verlaufender JRA und hatten vor Beginn der Studie weder Methotrexat noch Leflunomid erhalten. In dieser Studie erfolgten die Dosierung, mit der die Behandlung begonnen wurde, sowie die Erhaltungsdosierung nach drei Gewichtsklassen: < 20 kg, 20 – 40 kg und > 40 kg. Nach 16 Wochen Behandlung zeigte sich bei Anwendung der JRA „Definition der Verbesserung“ (Definition of Improvement, DOI) $\geq 30\%$ ($p = 0,02$) ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Response-Raten zugunsten von Methotrexat. Bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, bleibt diese Response über 48 Wochen erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Das Nebenwirkungsmuster scheint für Leflunomid und Methotrexat ähnlich zu sein, die Dosierung bei leichteren Patienten führte jedoch zu einer relativ geringen Exposition (siehe Abschnitt 5.2). Diese Daten gestatten es nicht, eine wirksame und sichere Dosierungsempfehlung zu geben.

Studien nach der Markteinführung

Eine randomisierte Studie untersuchte die klinische Wirksamkeit mittels Responderrate bei DMARDnaiven Patienten ($n = 121$) mit früher rheumatoider Arthritis, die in zwei parallelen Gruppen entweder 20 mg oder 100 mg Leflunomid während der initialen dreitägigen doppelblinden Phase erhielten. Der Aufsättigungsphase folgte eine offene Erhaltungsphase von drei Monaten, während derer beide Gruppen täglich 20 mg Leflunomid erhielten. Insgesamt wurde keine Zunahme des Nutzens durch die Anwendung des Dosisregimes mit Aufsättigungsdosis in dem untersuchten Patientenkollektiv festgestellt. Die Sicherheitsdaten aus beiden Behandlungsgruppen waren konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Leflunomid. Die Häufigkeit des Auftretens gastrointestinaler Nebenwirkungen und erhöhter Leberenzymwerte schien jedoch bei Patienten, die die Aufsättigungsdosis von 100 mg Leflunomid erhalten hatten, erhöht zu sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Leflunomid wird im Organismus durch First-Pass-Metabolisierung (Ringöffnung) in Darmwand und Leber rasch zum aktiven Metaboliten A771726 umgewandelt. In einem Versuch mit radioaktiv markiertem ^{14}C -Leflunomid an drei Probanden konnte kein unverändertes Leflunomid im Plasma, Urin oder Stuhl nachgewiesen werden. In anderen Untersuchungen wurde in seltenen Fällen nicht metabolisiertes Leflunomid im Serum gefunden, jedoch nur in ng/ml-Konzentrationen. Der einzige im Plasma nachgewiesene radioaktiv markierte Metabolit war A771726. Dieser Metabolit ist grundsätzlich für alle *In-vivo*-Aktivitäten von Leflunomid verantwortlich.

Resorption

Daten zur Ausscheidung in ^{14}C -Studien zeigen, dass mindestens etwa 82 bis 95 % der Dosis resorbiert werden. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmaspiegel von A771726 ist sehr unterschiedlich; Spitzen-Plasmaspiegel können nach 1 bis 24 Stunden nach einer einmaligen Gabe erreicht werden. Leflunomid kann mit Nahrung eingenommen werden, da die Resorption im nicht nüchternen und im nüchternen Zustand vergleichbar ist. Wegen der sehr langen Halbwertszeit von A771726 (etwa 2 Wochen) wurde in klinischen Studien eine Initialdosis von 100 mg über 3 Tage gegeben, um das schnelle Erreichen der Steady-State-Spiegel zu erleichtern. Ohne Initialdosis würde die Erreichung von Steady-State-

Konzentrationen im Plasma vermutlich fast 2 Monate dauern. In Versuchen mit wiederholter Verabreichung an Patienten mit rheumatoider Arthritis verliefen die pharmakokinetischen Parameter von A771726 über den Dosierungsbereich von 5 bis 25 mg linear. In diesen Versuchen war die klinische Wirkung eng an den Plasmaspiegel von A771726 und die Tagesdosis von Leflunomid gekoppelt. Bei einer Dosierung von 20 mg/Tag beträgt die durchschnittliche Plasmakonzentration von A771726 im Steady State etwa 35 µg/ml. Im Steady State akkumulieren die Plasmaspiegel ungefähr 33- bis 35fach verglichen mit einer Einzelgabe.

Verteilung

In Humanplasma liegt A771726 in hohem Maße an Protein (Albumin) gebunden vor. Die nicht gebundene Fraktion von A771726 beträgt etwa 0,62 %. Die Proteinbindung von A771726 verläuft über den Bereich der therapeutischen Konzentration linear. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder chronischer Niereninsuffizienz war die Proteinbindung von A771726 im Plasma etwas niedriger und zeigte mehr Schwankungen. Die hohe Proteinbindung von A771726 könnte zu einer Verdrängung anderer hoch gebundener Arzneimittel führen. *In-vitro*-Plasmaproteinbindungsstudien zur Wechselwirkung mit Warfarin bei klinisch relevanten Konzentrationen ergaben keine Wechselwirkung. Ähnliche Untersuchungen mit Ibuprofen und Diclofenac zeigten keine Verdrängung von A771726, während in Gegenwart von Tolbutamid die nicht gebundene Fraktion von A771726 auf das 2- bis 3fache stieg. A771726 verdrängte Ibuprofen, Diclofenac und Tolbutamid, jedoch stieg die nicht gebundene Fraktion dieser Arzneimittel nur um 10-50 %. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass diese Wirkungen klinisch relevant sind. Der hohen Proteinbindung entsprechend hat A771726 ein geringes scheinbares Verteilungsvolumen (ca. 11 Liter). Es erfolgt keine bevorzugte Aufnahme in Erythrozyten.

Biotransformation

Leflunomid wird zu einem Hauptmetaboliten (A771726) und vielen Nebenmetaboliten wie TFMA (4-Trifluormethylanilin) verstoffwechselt. Die Biotransformation von Leflunomid zu A771726 und die folgende Verstoffwechslung von A771726 werden nicht von einem einzelnen Enzym gesteuert und wurden in zellulären Mikrosomen- und Zytosolfractionen nachgewiesen. Wechselwirkungsstudien mit Cimetidin (nicht spezifischer Cytochrom-P450-Hemmer) und Rifampicin (nicht spezifischer Cytochrom-P450-Induktor) weisen darauf hin, dass CYP-Enzyme *in vivo* nur eine geringe Rolle beim Leflunomid-Metabolismus spielen.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt langsam mit einer scheinbaren Clearance von ca. 31 ml/h. Die Eliminationshalbwertszeit bei Patienten beträgt etwa 2 Wochen. Nach Verabreichung einer radioaktiv markierten Dosis Leflunomid wurde die Radioaktivität gleichmäßig über den Stuhl, vermutlich über Gallesekretion, und über den Harn ausgeschieden. A771726 war noch 36 Tage nach einer einmaligen Gabe im Urin und Stuhl nachweisbar. Die Hauptmetaboliten im Urin waren Glukuronderivate des Leflunomids (vorwiegend in den 0-24-Stunden-Fractionen) sowie ein Oxanilsäurederivat von A771726. Das Hauptprodukt im Stuhl war A771726.

Die Verabreichung einer oralen Suspension von Aktivkohlepulver oder Colestyramin ergibt beim Menschen einen schnellen und signifikanten Anstieg der Eliminationsrate von A771726 und Abfall der Plasmaspiegel (siehe Abschnitt 4.9). Angenommen wird, dass dies durch gastrointestinale Dialysemechanismen und/oder Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs erfolgt.

Niereninsuffizienz

Leflunomid wurde als einmalige orale Dosis von 100 mg drei Hämodialysepatienten sowie drei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) verabreicht. Die Pharmakokinetik von A771726 bei CAPD-Patienten schien der bei Probanden ähnlich zu sein. Eine raschere Eliminierung von

A771726 wurde bei Hämodialysepatienten beobachtet, die jedoch nicht auf die Extraktion des Arzneimittels ins Dialysat zurückzuführen war.

Leberinsuffizienz

Es gibt keine Daten zur Behandlung von Patienten mit Leberschädigung. Der aktive Metabolit A771726 wird in hohem Maß an Proteine gebunden und über Leberstoffwechsel und Gallesekretion ausgeschieden. Diese Prozesse können bei Störung der Leberfunktion beeinträchtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von A771726 nach oraler Einnahme von Leflunomid wurde bei 73 pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren mit polyartikulär verlaufender juveniler rheumatoider Arthritis (JRA) untersucht. Die Ergebnisse einer pharmakokinetischen Populationsanalyse dieser Untersuchungen haben gezeigt, dass pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg eine reduzierte systemische Exposition (gemessen an C_{ss}) von A771726 im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis haben (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Pharmakokinetische Daten bei Älteren (> 65 Jahre) liegen nur begrenzt vor, stimmen jedoch mit denen jüngerer Erwachsener überein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Leflunomid wurde in Versuchen zur akuten Toxizität an Mäusen und Ratten nach oraler und intraperitonealer Applikation geprüft. Die wiederholte orale Applikation von Leflunomid an Mäusen über bis zu 3 Monate, an Ratten und Hunden über bis zu 6 Monate und an Affen über bis zu 1 Monat ergab, dass die hauptsächlichen Zielorgane der Toxizität Knochenmark, Blut, Gastrointestinaltrakt, Haut, Milz, Thymus und Lymphknoten sind. Die Haupteffekte waren Anämie, Leukopenie, verringerte Anzahl Blutplättchen und Panmyelopathie; sie spiegeln die grundlegende Wirkungsweise der Substanz wider (Hemmung der DNS-Synthese). Bei Ratten und Hunden wurden Heinz-Körper und/oder Howell-Jolly-Körperchen gesehen. Weitere Effekte an Herz, Leber, Kornea und Atemtrakt konnten als Infektionen aufgrund der Immunsuppression erklärt werden. Toxizität in Tieren wurde bei Dosierungen beobachtet, die therapeutischen Dosierungen beim Menschen entsprechen.

Leflunomid war nicht mutagen. Der Nebenmetabolit TFMA (4-Trifluormethylanilin) jedoch verursachte *in vitro* Klastogenizität und Punktmutationen, wobei keine ausreichenden Informationen verfügbar waren, ob dieser Effekt auch *in vivo* auftritt.

In einem Karzinogenitätsversuch an Ratten zeigte Leflunomid kein karzinogenes Potenzial. In einem Karzinogenitätsversuch an Mäusen wurde eine vermehrte Häufigkeit von bösartigen Lymphomen bei den männlichen Tieren in der höchsten Dosisgruppe beobachtet; dies wird auf die immunsuppressive Wirkung von Leflunomid zurückgeführt. Bei weiblichen Mäusen wurde dosisabhängig ein erhöhtes Auftreten von bronchioalveolären Adenomen und Lungenkarzinomen beobachtet. Die Bedeutung der Ergebnisse bei Mäusen für die klinische Verwendung von Leflunomid ist ungewiss.

Leflunomid zeigte in Tiermodellen keine antigene Wirkung.

Leflunomid war in Ratten und Kaninchen bei humantherapeutischen Dosierungen embryotoxisch und teratogen und zeigte in Toxizitätsuntersuchungen mit wiederholter Verabreichung unerwünschte Wirkungen an den männlichen Fortpflanzungsorganen. Die Fertilität war nicht verringert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Povidon
Crospovidon Typ A
vorverkleisterte Stärke (Mais)
Talkum
hochdisperses Siliciumdioxid
Lactose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Titandioxid (E171)
Polydextrose (E1200)
Hypromellose (E464)
Triethylcitrat (E1505)
Macrogol 8000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

HDPE Tablettenbehältnis: 2 Jahre
Blisterpackung: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

HDPE Tablettenbehältnisse: Nicht über 30°C lagern.
Blisterpackung: Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Tablettenbehältnis mit Polypropylen-Schraubverschluss. Packungsgrößen mit 30 und 100 Filmtabletten.

OPA/Alu/PVC-Aluminium Blisterpackung. Packungsgrößen mit 28, 30 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht

Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/11/675/001-005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. März 2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Teva 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 20 mg Leflunomid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 194,5 mg Lactose-Monohydrat und 6,25 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Dunkelbeige, dreieckige Filmtabletten, mit der Prägung „20“ auf der einen und „L“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ (DMARD)) zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver rheumatoider Arthritis

Durch eine kurz zurückliegende oder gleichzeitige Behandlung mit hepato- oder hämatotoxischen DMARDs (z. B. Methotrexat) kann das Risiko schwerer Nebenwirkungen erhöht werden; deshalb ist die Einleitung einer Behandlung mit Leflunomid sorgfältig unter Nutzen-Risiko-Abwägung dieser Besonderheiten zu überlegen.

Darüber hinaus kann es durch einen Wechsel von Leflunomid zu einem anderen DMARD bei Nichtbeachten des Auswaschverfahrens (siehe Abschnitt 4.4) möglicherweise zu einem erhöhten Risiko von zusätzlichen Nebenwirkungen kommen, selbst wenn der Wechsel schon länger zurückliegt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung ist nur von Fachärzten einzuleiten und zu überwachen, die über ausreichende Erfahrung in der Behandlung von rheumatoider Arthritis verfügen.

Alaninaminotransferase (ALT) oder Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase (SGPT) und ein vollständiges Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild und Plättchenzahl, müssen zur gleichen Zeit und mit gleicher Häufigkeit

- vor Beginn der Behandlung mit Leflunomid,
- alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung und
- anschließend alle 8 Wochen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

- Bei rheumatoider Arthritis: Die Behandlung mit Leflunomid wird üblicherweise mit einer Aufsättigungsdosis von 100 mg einmal täglich über 3 Tage begonnen. Der Verzicht auf die Aufsättigungsdosis kann möglicherweise das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen vermindern (siehe Abschnitt 5.1).

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 10 bis 20 mg Leflunomid einmal täglich je nach Schwere (Aktivität) der Erkrankung.

Die therapeutische Wirkung ist normalerweise nach 4 bis 6 Wochen zu erwarten und kann sich während der nächsten 4 bis 6 Monate noch steigern.

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Auch bei Patienten über 65 Jahre ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Pädiatrische Patienten

Leflunomid Teva sollte bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei juveniler rheumatoider Arthritis (JRA) nicht gesichert sind (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Leflunomid Teva Filmtabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Das Ausmaß der Resorption von Leflunomid wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (insbesondere wenn Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme auftraten), oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.
- Patienten mit schwerem Immundefekt, z. B. AIDS.
- Patienten mit deutlich eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie, die andere Ursachen als die rheumatoide Arthritis haben.
- Patienten mit schweren Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit mittlerer bis schwerer Niereninsuffizienz, da für die Behandlung dieser Patientengruppe nicht genügend klinische Erfahrung vorliegt.
- Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z. B. bei nephrotischem Syndrom.
- Schwangere oder Frauen in gebärfähigem Alter, die keinen zuverlässigen Empfängnischutz praktizieren, sowohl während der Behandlung mit Leflunomid als auch nach Beenden der Therapie, solange der Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten über 0,02 mg/l liegt (siehe Abschnitt 4.6). Eine Schwangerschaft muss vor Therapiebeginn mit Leflunomid ausgeschlossen werden.
- Stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Verabreichung von hepato- oder hämatotoxischen DMARDs (z. B. Methotrexat) ist nicht empfehlenswert.

Der aktive Metabolit von Leflunomid (A771726) hat eine lange Halbwertszeit von üblicherweise 1 bis 4 Wochen. Schwere Nebenwirkungen (z. B. Hepatotoxizität, Hämatotoxizität oder allergische Reaktionen, siehe unten) könnten daher selbst nach Beendigung der Behandlung mit Leflunomid auftreten. Wenn solche toxischen Reaktionen auftreten oder wenn A771726 aus irgendeinem anderen Grund schnell aus dem Körper eliminiert werden muss, so sind Auswaschmaßnahmen durchzuführen. Die Auswaschmaßnahmen können, falls klinisch notwendig, wiederholt werden.

Zum Auswaschverfahren und anderen empfohlenen Maßnahmen im Fall einer gewünschten oder unbeabsichtigten Schwangerschaft siehe Abschnitt 4.6.

Leberreaktionen

Während der Behandlung mit Leflunomid wurde in seltenen Fällen über schwere Leberschäden berichtet, darunter auch Fälle mit tödlichem Ausgang. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf. Häufig wurden gleichzeitig andere hepatotoxische Medikamente verabreicht. Es ist daher unbedingt erforderlich, dass die empfohlenen Überwachungsmaßnahmen streng eingehalten werden.

ALT (SGPT) muss vor Beginn und während der ersten 6 Monate der Behandlung mit Leflunomid genauso häufig wie das vollständige Blutbild (alle 2 Wochen) kontrolliert werden und anschließend alle 8 Wochen.

Bei Erhöhung der ALT (SGPT) auf Werte zwischen dem 2- bis 3fachen der oberen Normgrenze kann eine Dosisreduzierung von 20 mg auf 10 mg in Betracht gezogen werden, und es müssen wöchentliche Kontrollen erfolgen. Falls die Erhöhung der ALT (SGPT) auf Werte über dem 2fachen der oberen Normwerte persistiert oder auf mehr als das 3fache der oberen Normgrenze ansteigt, muss Leflunomid abgesetzt und Auswaschmaßnahmen eingeleitet werden. Es wird empfohlen, die Kontrollen der Leberenzyme nach Abbruch der Behandlung mit Leflunomid fortzusetzen, bis sich die Leberenzymwerte normalisiert haben.

Es wird aufgrund möglicher additiver hepatotoxischer Effekte empfohlen, während der Behandlung mit Leflunomid Alkohol zu meiden.

Da der aktive Metabolit von Leflunomid, A771726, in hohem Maß an Proteine gebunden wird und über hepatische Metabolisierung und Gallesekretion ausgeschieden wird, können die Plasmaspiegel von A771726 bei Patienten mit Hypoproteinämie erhöht sein. Bei Patienten mit schwerer Hypoproteinämie oder eingeschränkter Leberfunktion ist Leflunomid Teva daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hämatologische Reaktionen

Gleichzeitig mit der Kontrolle von ALT muss ein vollständiges Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild und Plättchenzahl, sowohl vor Beginn der Behandlung mit Leflunomid erstellt werden als auch alle 2 Wochen innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung und anschließend alle 8 Wochen.

Bei Patienten mit vorbestehender Anämie, Leukopenie und/oder Thrombozytopenie sowie bei Patienten mit eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder mit einem Risiko für Knochenmarksdepression ist das Risiko von hämatologischen Störungen erhöht. Falls solche Effekte auftreten, sollten Auswaschmaßnahmen (siehe unten) erwogen werden, um die Plasmaspiegel von A771726 zu senken.

Bei schweren hämatologischen Reaktionen, einschließlich Panzytopenie, müssen Leflunomid Teva und alle anderen myelosuppressiven Begleittherapien abgesetzt werden und sofort Auswaschmaßnahmen für Leflunomid eingeleitet werden.

Kombinationsbehandlung

Die gleichzeitige Anwendung von Leflunomid und anderen antirheumatischen Basistherapeutika wie Malariamitteln (z. B. Chloroquin und Hydroxychloroquin), i.m. oder oral verabreichtem Gold,

D-Penicillamin, Azathioprin und anderen immunsuppressiv wirkenden Substanzen einschließlich Inhibitoren des Tumor-Nekrose-Faktors- α wurde bisher nicht adäquat in randomisierten Studien untersucht (mit Ausnahme von Methotrexat, siehe Abschnitt 4.5). Das Risiko einer Kombinationstherapie, vor allem in der Langzeitbehandlung, ist nicht bekannt. Da eine solche Therapie zu additiver oder gar synergistischer Toxizität (z. B. Hepato- oder Hämatotoxizität) führen kann, ist eine gleichzeitige Verabreichung von Leflunomid mit einem weiteren DMARD (z. B. Methotrexat) nicht empfehlenswert.

Vorsicht ist geboten, wenn Leflunomid gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln (mit Ausnahme nichtsteroidaler Antirheumatika), die auch durch CYP2C9 metabolisiert werden, wie Phenytoin, Warfarin, Phenprocoumon und Tolbutamid, gegeben wird.

Umstellung auf eine andere Behandlung

Da Leflunomid eine lange Verweildauer im Körper besitzt, kann die Umstellung auf ein anderes DMARD (z. B. Methotrexat), wenn kein Auswaschverfahren (siehe unten) durchgeführt wird, auch längerfristig nach beendeter Gabe von Leflunomid das Risiko additiver Effekte/Unverträglichkeiten erhöhen (z. B. Beeinflussung der Kinetik, Organtoxizität).

In ähnlicher Weise können kurz zurückliegende Behandlungen mit hepato- oder hämatotoxischen Arzneimitteln (z. B. Methotrexat) vermehrt zu Nebenwirkungen führen; daher ist die Einleitung einer Behandlung mit Leflunomid sorgfältig unter Nutzen-Risiko-Abwägung dieser Besonderheiten zu überlegen und nach einem Wechsel in der Anfangszeit eine engere Überwachung erforderlich.

Hautreaktionen

Bei Auftreten einer ulzerierenden Stomatitis ist die Behandlung mit Leflunomid abzubrechen.

Sehr selten wurde bei Patienten, die mit Leflunomid behandelt wurden, über Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse berichtet. Sobald Haut- und/oder Schleimhautreaktionen beobachtet werden, die diese schwerwiegenden Reaktionen vermuten lassen, müssen Leflunomid Teva und alle anderen Therapien, die möglicherweise damit im Zusammenhang stehen, abgesetzt werden und umgehend Auswaschmaßnahmen zu Leflunomid eingeleitet werden. In solchen Fällen ist ein vollständiges Auswaschen essenziell. Leflunomid darf in diesen Fällen nicht wieder verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Psoriasis pustulosa und eine Verschlechterung einer Psoriasis sind nach der Einnahme von Leflunomid berichtet worden. Eine Beendigung der Behandlung sollte unter Berücksichtigung der Erkrankung des Patienten und seiner Vorgeschichte in Betracht gezogen werden.

Infektionen

Von immunsuppressiven Arzneimitteln – wie Leflunomid – ist bekannt, dass sie die Anfälligkeit von Patienten für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhen. Infektionen können einen erhöhten Schweregrad aufweisen und daher eine frühzeitige und effiziente Behandlung erfordern. Treten schwere, unkontrollierte Infektionen auf, kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Leflunomid zu unterbrechen und – wie unten beschrieben – Auswaschmaßnahmen einzuleiten.

Bei Patienten, die mit Leflunomid und anderen immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden, sind Einzelfälle von Progressiver Multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) berichtet worden.

Das Risiko einer Tuberkulose sollte berücksichtigt werden. Ein Tuberkulintest sollte für Patienten mit weiteren Tuberkuloserisikofaktoren erwogen werden.

Reaktionen der Atemwege

Unter der Behandlung mit Leflunomid wurden interstitielle Lungenerkrankungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), das Risiko hierfür ist bei Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung in der

Vorgeschichte erhöht. Die interstitielle Lungenerkrankung kann während der Therapie akut auftreten und unter Umständen zum Tode führen. Lungenbeschwerden wie Husten oder Dyspnoe sind gegebenenfalls ein Grund, die Therapie zu unterbrechen und eine entsprechende Untersuchung vorzunehmen.

Periphere Neuropathie

Bei Patienten, die mit Leflunomid Teva behandelt wurden, sind Fälle von peripherer Neuropathie berichtet worden. Die meisten Patienten besserten sich nach dem Absetzen von Leflunomid Teva, jedoch weisen die Studienergebnisse eine breite Variabilität auf, das heißt bei einigen Patienten bildete sich die Neuropathie zurück und manche Patienten hatten andauernde Symptome. Bei älteren Patienten über 60 Jahre mit einer gleichzeitigen neurotoxischen Behandlung und Diabetes kann das Risiko einer peripheren Neuropathie erhöht sein. Wenn Patienten unter der Einnahme von Leflunomid Teva eine periphere Neuropathie entwickeln, sollten ein Absetzen der Leflunomid-Teva-Therapie und Auswaschmaßnahmen in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Blutdruck

Der Blutdruck muss vor Beginn und während der Therapie mit Leflunomid in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Zeugungswunsch (Empfehlungen für Männer)

Männliche Patienten sollten sich einer möglichen, über den Mann vermittelten Fetotoxizität von Leflunomid bewusst sein. Daher soll ein zuverlässiger Empfängnischutz während der Behandlung mit Leflunomid gewährleistet sein.

Es gibt keine spezifischen Daten zum Risiko einer über den Mann vermittelten Fetotoxizität von Leflunomid. Es wurden jedoch keine tierexperimentellen Untersuchungen zur Abklärung dieses spezifischen Risikos durchgeführt. Zur Minimierung möglicher Risiken sollten Männer, die ein Kind zeugen möchten, in Erwägung ziehen, Leflunomid abzusetzen und 8 g Colestyramin 3-mal täglich für 11 Tage oder 50 g Aktivkohlepulver 4-mal täglich für 11 Tage einzunehmen.

Bei beiden Vorgehensweisen wird im Anschluss die Plasmakonzentration von A771726 zum ersten Mal gemessen. In der Folge muss die A771726-Plasmakonzentration nach einem Intervall von mindestens 14 Tagen nochmals bestimmt werden. Wenn beide Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l liegen sowie nach einer Wartezeit von mindestens 3 Monaten ist das toxische Risiko für den Fetus sehr gering.

Auswaschmaßnahmen

Es werden 8 g Colestyramin 3-mal täglich oder 50 g Aktivkohlepulver 4-mal täglich verabreicht. Eine komplette Auswaschphase dauert normalerweise 11 Tage. In Abhängigkeit von den klinischen oder laborchemischen Variablen kann die Dauer jedoch entsprechend verändert werden.

Lactose

Leflunomid Teva enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Bei kurz zurückliegender oder gleichzeitiger Gabe hepato- oder hämatotoxischer Arzneimittel sowie bei Einnahme solcher Arzneimittel nach einer Leflunomidtherapie ohne Durchführung einer Auswaschphase können verstärkt Nebenwirkungen auftreten (siehe auch Angaben zur Kombinationsbehandlung in Abschnitt 4.4). Deshalb ist nach einem Wechsel in der Anfangszeit eine engere Überwachung der Leberenzyme und der Blutwerte erforderlich.

In einer kleinen (n = 30) Studie mit gleichzeitiger Gabe von Leflunomid (10–20 mg/Tag) und Methotrexat (10–25 mg/Woche) wurde bei 5 der 30 Patienten ein 2- bis 3facher Anstieg der Leberenzymwerte beobachtet. Alle erhöhten Enzymwerte normalisierten sich, in 2 Fällen unter fortgesetzter Verabreichung beider Arzneimittel und in 3 Fällen nach Absetzen von Leflunomid. Eine über 3fache Erhöhung der Werte wurde bei 5 weiteren Patienten gesehen. Auch diese Enzymwerterhöhungen waren reversibel, in 2 Fällen unter der fortgesetzten Gabe beider Arzneimittel und in 3 Fällen nach dem Absetzen von Leflunomid.

Bei der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis sind bisher keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Leflunomid (10–20 mg/Tag) und Methotrexat (10–25 mg/Woche) beschrieben.

Während der Therapie mit Leflunomid sollten die Patienten nicht mit Colestyramin oder Aktivkohlepulver behandelt werden, da dies zu einer raschen und signifikanten Senkung der Plasmaspiegel von A771726 (aktiver Metabolit des Leflunomids; siehe auch Abschnitt 5.) führt. Dies geschieht vermutlich durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs und/oder gastrointestinale Dialyse von A771726.

Patienten, die bereits nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und/oder Kortikosteroide einnehmen, dürfen die Einnahme auch während der Therapie mit Leflunomid fortsetzen.

Die Enzyme, die beim Stoffwechsel von Leflunomid und seinen Metaboliten eine Rolle spielen, sind nicht genau bekannt. In einer *In-vivo*-Untersuchung mit Cimetidin (nicht spezifischer Cytochrom- P450-Inhibitor) konnte keine signifikante Wechselwirkung gezeigt werden. Nach Verabreichung einer Einzeldosis Leflunomid an Probanden, die Mehrfachdosen Rifampicin (nicht spezifischer Cytochrom-P450-Induktor) erhielten, waren die A771726-Spitzenpiegel um etwa 40 % erhöht, während sich die AUC nicht deutlich änderte. Der Mechanismus dieses Effekts ist unklar.

In-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass A771726 die Cytochrom-P450C9 (CYP2C9)- Aktivität hemmt. In klinischen Untersuchungen wurden bei gleichzeitiger Gabe von Leflunomid und NSAR, die an CYP2C9 metabolisiert werden, keine Probleme hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Leflunomid gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln als NSAR, die auch an CYP2C9 metabolisiert werden, wie Phenytoin, Warfarin, Phenprocoumon und Tolbutamid, gegeben wird.

In einer Untersuchung, bei der Probandinnen gleichzeitig Leflunomid und ein orales 3-Phasen-Kontrazeptivum mit 30 µg Ethinylestradiol erhielten, zeigte sich keine Beeinträchtigung der empfängnisverhütenden Wirkung des Kontrazeptivums, und die Pharmakokinetik von A771726 verlief innerhalb der erwarteten Bereiche.

Impfungen

Es gibt keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Impfungen während einer Leflunomidtherapie. Die Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen wird jedoch nicht empfohlen. Ist nach Absetzen von Leflunomid Teva die Gabe eines attenuierten Lebendimpfstoffs beabsichtigt, sollte die lange Halbwertszeit von Leflunomid bedacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der aktive Metabolit von Leflunomid, A771726, verursacht vermutlich schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Leflunomid Teva ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 2 Jahren (siehe „Wartezeit“ weiter unten) bzw. bis zu 11 Tagen (siehe „Auswaschmaßnahmen“ weiter unten) nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Patientinnen sind darauf aufmerksam zu machen, dass sie bei jeder Verzögerung im Einsetzen der Monatsblutung oder bei jedem anderen Grund, der eine Schwangerschaft vermuten lässt, sofort ihren Arzt benachrichtigen müssen, um einen Schwangerschaftstest durchführen zu lassen; bei einem positiven Ergebnis müssen Arzt und Patientin das Risiko für die Schwangerschaft besprechen. Möglicherweise kann ein rasches Absenken des Blutspiegels des aktiven Metaboliten durch Einleitung des nachfolgend beschriebenen Verfahrens zur Arzneistoffelimination bei der ersten Verzögerung der Regel das Leflunomid-bedingte Risiko für den Fetus verringern.

In einer kleinen prospektiven Studie bei Frauen (n = 64), die unbeabsichtigt schwanger wurden, wobei die Einnahme von Leflunomid nicht länger als bis 3 Wochen nach der Konzeption erfolgte und ein Auswaschverfahren angeschlossen wurde, wurden keine signifikanten Unterschiede (p = 0,13) hinsichtlich der Gesamtrate von bedeutenden strukturellen Schäden (5,4 %) im Vergleich zu beiden Vergleichsgruppen festgestellt (4,2 % bei der Gruppe mit analoger Erkrankung [n = 108] und 4,2 % bei gesunden, schwangeren Frauen [n = 78]).

Bei Frauen, die mit Leflunomid behandelt werden und schwanger werden wollen, wird eine der folgenden Vorgehensweisen empfohlen, um sicherzustellen, dass der Fetus keinen toxischen A771726-Konzentrationen ausgesetzt wird (Ziel ist eine Konzentration unter 0,02 mg/l):

Wartezeit

Man muss davon ausgehen, dass die A771726-Plasmaspiegel für einen längeren Zeitraum über 0,02 mg/l liegen. Ein Absinken der Konzentration unter 0,02 mg/l ist erst etwa 2 Jahre nach Beendigung der Behandlung mit Leflunomid zu erwarten.

Nach einer Wartezeit von 2 Jahren wird die Plasmakonzentration von A771726 zum ersten Mal gemessen. In der Folge muss die A771726-Plasmakonzentration nach einem Intervall von mindestens 14 Tagen nochmals bestimmt werden. Wenn beide Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l liegen, ist kein teratogenes Risiko zu erwarten.

Für weitere Informationen zur Testmethode setzen Sie sich bitte mit dem Pharmazeutischen Unternehmer oder dessen örtlichem Vertreter in Verbindung (siehe Abschnitt 7.).

Auswaschmaßnahmen

Nach Absetzen der Leflunomidtherapie

- werden 8 g Colestyramin 3-mal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen verabreicht, oder es
- werden 50 g Aktivkohlepulver 4-mal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen gegeben.

Unabhängig von dem gewählten Auswaschverfahren, ist im Anschluss ebenfalls eine Überprüfung des Plasmaspiegels durch zwei getrennte Tests im Abstand von mindestens 14 Tagen und eine Wartezeit von 1½ Monaten zwischen dem ersten Messen eines Plasmaspiegels unter 0,02 mg/l und der Befruchtung erforderlich.

Frauen in gebärfähigem Alter sollen darauf hingewiesen werden, dass nach Absetzen der Therapie eine Wartezeit von 2 Jahren erforderlich ist, bevor sie schwanger werden dürfen. Ist eine Wartezeit von bis zu etwa 2 Jahren mit verlässlichem Empfängnischutz nicht praktikabel, kann die vorsorgliche Einleitung von Auswaschmaßnahmen ratsam sein.

Sowohl Colestyramin als auch Aktivkohlepulver können die Resorption von Östrogenen und Progestagenen so beeinflussen, dass ein zuverlässiger Empfängnischutz mit oralen Kontrazeptiva während der Auswaschmaßnahmen mit Colestyramin oder Aktivkohlepulver nicht garantiert werden kann. Es wird daher empfohlen, andere Methoden des Empfängnischutzes anzuwenden.

Stillzeit

Tierversuche zeigen, dass Leflunomid bzw. seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Deshalb dürfen stillende Frauen kein Leflunomid erhalten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beim Auftreten von Nebenwirkungen wie Schwindel kann die Fähigkeit des Patienten, sich zu konzentrieren und richtig zu reagieren, beeinträchtigt sein. In diesem Fall sollen Patienten nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen, die unter Leflunomid auftraten, sind: leichte Blutdruckerhöhung, Leukopenie, Parästhesie, Kopfschmerzen, Schwindel, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Erkrankungen der Mundschleimhaut (z. B. aphthöse Stomatitis, Mundulzera), Bauchschmerzen, verstärkter Haarausfall, Ekzem, Hautausschlag (u. a. makulopapulöser Ausschlag), Pruritus, trockene Haut, Sehnenscheidenentzündung, CK-Erhöhung, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust (im Allgemeinen unbedeutend), Asthenie, leichte allergische Reaktionen und erhöhte Leberwerte (Transaminasen [insbesondere ALT], seltener Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin).

Einteilung der erwarteten Häufigkeiten:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: schwere Infektionen, einschließlich Sepsis, unter Umständen mit letalem Verlauf.

Wie andere Immunsuppressiva kann Leflunomid die Anfälligkeit für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhen (siehe auch Abschnitt 4.4). Folglich kann insgesamt die Häufigkeit von Infektionen zunehmen (insbesondere Rhinitis, Bronchitis und Pneumonie).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Das Malignomrisiko, insbesondere die Gefahr lymphoproliferativer Veränderungen, ist bei Anwendung mancher Immunsuppressiva erhöht.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Leukopenie (Leukozyten > 2 G/l).

Gelegentlich: Anämie, leichte Thrombozytopenie (Plättchen < 100 G/l).

Selten: Panzytopenie (möglicherweise aufgrund antiproliferativer Mechanismen), Leukopenie (Leukozyten < 2 G/l), Eosinophilie.

Sehr selten: Agranulozytose.

Eine kurz zurückliegende, gleichzeitige oder anschließende Anwendung von potenziell myelosuppressiv wirkenden Substanzen kann mit einem erhöhten Risiko von hämatologischen Effekten verbunden sein.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: leichte allergische Reaktionen.
Sehr selten: schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Vaskulitis, einschließlich nekrotisierender Vaskulitis der Haut.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: CK-Erhöhung.
Gelegentlich: Hypokaliämie, Hyperlipidämie, Hypophosphatämie.
Selten: LDH-Erhöhung.
Nicht bekannt: Hypourikämie.

Psychiatrische Erkrankungen Gelegentlich: Angstgefühl.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Parästhesie, Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie.

Herzkrankungen

Häufig: leichte Blutdruckerhöhung.
Selten: schwere Blutdruckerhöhung.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: interstitielle Lungenerkrankung (einschließlich interstitieller Pneumonitis), unter Umständen mit letalem Verlauf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Erkrankungen der Mundschleimhaut (z. B. aphthöse Stomatitis, Mundulzera), Bauchschmerzen.
Gelegentlich: Geschmacksveränderungen.
Sehr selten: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: erhöhte Leberwerte (Transaminasen [insbesondere ALT], seltener Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Bilirubin).
Selten: Hepatitis, Gelbsucht/Cholestase.
Sehr selten: schwere Leberschäden wie Leberversagen und akute Lebernekrose, unter Umständen mit letalem Verlauf.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: verstärkter Haarausfall, Ekzem, Hautausschlag (u. a. makulopapulöser Ausschlag), Pruritus, trockene Haut.
Gelegentlich: Nesselsucht.
Sehr selten: toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme.
Nicht bekannt: kutaner Lupus erythematodes, Psoriasis pustulosa oder Verschlechterung einer Psoriasis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Sehnenscheidenentzündung.
Gelegentlich: Sehnenruptur.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Nierenversagen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: geringe (reversible) Verringerung der Spermienkonzentration, Gesamtspermienzahl und schnellen progressiven Motilität.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust (im Allgemeinen unbedeutend), Asthenie.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es gibt Berichte von chronischer Überdosierung bei Patienten, die täglich bis zum Fünffachen der empfohlenen Tagesdosis von Leflunomid eingenommen haben, sowie Berichte von akuter Überdosierung bei Erwachsenen und Kindern. Bei den meisten Fallmeldungen von Überdosierung wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Die Nebenwirkungen entsprachen dem Verträglichkeitsprofil von Leflunomid: Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall, erhöhte Werte der Leberenzyme, Anämie, Leukopenie, Juckreiz und Hautausschlag.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung oder Vergiftung wird Colestyramin oder Kohle empfohlen, um die Ausscheidung zu beschleunigen. Die orale Verabreichung von 8 g Colestyramin 3-mal am Tag über 24 Stunden senkte bei drei Probanden die Plasmaspiegel von A771726 um ca. 40 % innerhalb von 24 Stunden und um 49 % bis 65 % innerhalb von 48 Stunden.

Die Verabreichung von Aktivkohle (Pulver zur Suspension verarbeitet), oral oder über nasogastralen Tubus (50 g alle 6 Stunden für 24 Stunden), ergab eine Senkung der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten A771726 um 37 % innerhalb von 24 Stunden und um 48 % innerhalb von 48 Stunden. Diese Auswaschmaßnahmen können, falls klinisch erforderlich, wiederholt werden.

Untersuchungen sowohl mit Hämodialyse als auch mit CAPD (kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse) deuten darauf hin, dass A771726, der Hauptmetabolit von Leflunomid, nicht dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiv wirkendes Immunsuppressivum, ATC-Code: L04AA13.

Humanpharmakologie

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ (DMARD)) mit antiproliferativen Eigenschaften.

Tierpharmakologie

Leflunomid ist in Tiermodellen bei Arthritis und anderen Autoimmunerkrankungen sowie Transplantation wirksam, hauptsächlich wenn es während der Sensibilisierungsphase verabreicht wird. Es besitzt immunmodulatorische/immunsuppressive Merkmale, wirkt antiproliferativ und zeigt antiphlogistische Eigenschaften. Leflunomid zeigte in Tiermodellen von Autoimmunerkrankungen die beste schützende Wirkung, wenn es in der Frühphase des Krankheitsverlaufs verabreicht wurde.

In vivo wird es rasch und fast vollständig zu A771726 metabolisiert, das *in vitro* aktiv ist und für die therapeutische Wirkung als verantwortlich gilt.

Wirkmechanismus

A771726, der aktive Metabolit von Leflunomid, hemmt beim Menschen das Enzym Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) und zeigt eine antiproliferative Wirkung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit von Leflunomid bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurde in 4 kontrollierten Studien nachgewiesen (1 in Phase II und 3 in Phase III). Die Phase-II-Untersuchung, Studie YU203, war randomisiert; 402 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis erhielten entweder Placebo (n = 102) oder Leflunomid 5 mg/Tag (n = 95), 10 mg/Tag (n = 101) oder 25 mg/Tag (n = 104). Die Behandlungsdauer betrug 6 Monate.

Alle Patienten in den Phase-III-Studien, die mit Leflunomid behandelt wurden, erhielten eine Initialdosis von 100 mg/Tag über 3 Tage.

In der randomisierten Studie MN301 erhielten 358 Personen mit aktiver rheumatoider Arthritis 20 mg/Tag Leflunomid (n = 133), 2 g/Tag Sulfasalazin (n = 133) oder Placebo (n = 92). Die Behandlungsdauer betrug 6 Monate.

Bei der Studie MN303 handelt es sich um eine als freiwillige Fortsetzung der Studie MN301 konzipierte 6-monatige Blindstudie ohne Placebo-Arm, die in einem 12-Monate-Vergleich zwischen Leflunomid und Sulfasalazin resultierte.

Im Rahmen der randomisierten Studie MN302 wurden 999 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis mit 20 mg/Tag Leflunomid (n = 501) oder 7,5 mg/Woche Methotrexat mit einer Steigerung auf 15 mg/Woche (n = 498) behandelt. Folsäure-Supplementierung erfolgte freiwillig und nur bei 10 % der Patienten. Die Behandlungsdauer betrug 12 Monate.

In der randomisierten Studie US301 erhielten 482 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis 20 mg/Tag Leflunomid (n = 182) oder 7,5 mg/Woche Methotrexat mit einer Steigerung auf 15 mg/Woche (n = 182) oder Placebo (n = 118). Allen Patienten wurde 1 mg Folsäure zweimal täglich verabreicht. Die Behandlungsdauer betrug 12 Monate.

In allen 3 Placebo-kontrollierten Studien war Leflunomid in einer Dosierung von mindestens 10 mg/Tag (10 bis 25 mg in Studie YU203, 20 mg in den Studien MN301 und US301) statistisch signifikant wirksamer als Placebo hinsichtlich der Reduzierung der Symptome der rheumatoiden Arthritis. Die ACR (American College of Rheumatology)-Response-Raten in der Studie YU203 betragen 27,7 % für Placebo und 31,9 % für 5 mg, 50,5 % für 10 mg und 54,5 % für 25 mg/Tag Leflunomid. In den Phase-III-Studien betragen die ACR-Response-Raten für 20 mg/Tag Leflunomid 54,6 % gegenüber 28,6 % bei Placebo (Studie MN301) und 49,4 % gegenüber 26,3 % bei Placebo (Studie US301). Nach 12-monatiger Behandlung betragen die ACR-Response-Raten der mit Leflunomid behandelten Patienten 52,3 % (Studien MN301/303), 50,5 % (Studie MN302) und 49,4 % (Studie US301) im Vergleich zu 53,8 % (Studien MN301/303) bei den mit Sulfasalazin behandelten Patienten sowie 64,8 % (Studie MN302) und 43,9 % (Studie US301) in der Methotrexat-Gruppe. In der Studie MN302 war Leflunomid signifikant weniger wirksam als Methotrexat. In Studie US301 wurde jedoch zwischen Leflunomid und Methotrexat hinsichtlich der primären Wirksamkeitsparameter kein signifikanter Unterschied beobachtet. Kein Unterschied war zu sehen zwischen Leflunomid und Sulfasalazin (Studie MN301). Die Wirkung der Behandlung mit Leflunomid setzte nach 1 Monat ein, stabilisierte sich nach 3 bis 6 Monaten und hielt während der gesamten Behandlungsdauer an.

Eine randomisierte, doppelblinde Non-Inferiority-Studie mit Parallelgruppendesign verglich die relative Wirksamkeit von zwei verschiedenen Leflunomid-Erhaltungsdosen, 10 mg und 20 mg täglich. Aus den Ergebnissen ergibt sich, dass eine Erhaltungsdosis von 20 mg Vorteile bezüglich der Wirksamkeit

aufweisen kann, andererseits zeigte sich unter der Erhaltungsdosis von 10 mg ein günstigeres Sicherheitsprofil.

Kinder und Jugendliche

Leflunomid wurde in einer multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten Doppelblindstudie bei 94 Patienten (47 pro Arm) mit polyartikulär verlaufender juveniler rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren litten, ungeachtet der Art der Entstehung, unter aktiver polyartikulär verlaufender JRA und hatten vor Beginn der Studie weder Methotrexat noch Leflunomid erhalten. In dieser Studie erfolgten die Dosierung, mit der die Behandlung begonnen wurde, sowie die Erhaltungsdosierung nach drei Gewichtsklassen: < 20 kg, 20 – 40 kg und > 40 kg. Nach 16 Wochen Behandlung zeigte sich bei Anwendung der JRA „Definition der Verbesserung“ (Definition of Improvement, DOI) $\geq 30\%$ ($p = 0,02$) ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Response-Raten zugunsten von Methotrexat. Bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, bleibt diese Response über 48 Wochen erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Das Nebenwirkungsmuster scheint für Leflunomid und Methotrexat ähnlich zu sein, die Dosierung bei leichteren Patienten führte jedoch zu einer relativ geringen Exposition (siehe Abschnitt 5.2). Diese Daten gestatten es nicht, eine wirksame und sichere Dosierungsempfehlung zu geben.

Studien nach der Markteinführung

Eine randomisierte Studie untersuchte die klinische Wirksamkeit mittels Responderrate bei DMARD-naiven Patienten ($n = 121$) mit früher rheumatoider Arthritis, die in zwei parallelen Gruppen entweder 20 mg oder 100 mg Leflunomid während der initialen dreitägigen doppelblinden Phase erhielten. Der Aufsättigungsphase folgte eine offene Erhaltungsphase von drei Monaten, während derer beide Gruppen täglich 20 mg Leflunomid erhielten. Insgesamt wurde keine Zunahme des Nutzens durch die Anwendung des Dosisregimes mit Aufsättigungsdosis in dem untersuchten Patientenkollektiv festgestellt. Die Sicherheitsdaten aus beiden Behandlungsgruppen waren konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Leflunomid. Die Häufigkeit des Auftretens gastrointestinaler Nebenwirkungen und erhöhter Leberenzymwerte schien jedoch bei Patienten, die die Aufsättigungsdosis von 100 mg Leflunomid erhalten hatten, erhöht zu sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Leflunomid wird im Organismus durch First-Pass-Metabolisierung (Ringöffnung) in Darmwand und Leber rasch zum aktiven Metaboliten A771726 umgewandelt. In einem Versuch mit radioaktiv markiertem ^{14}C -Leflunomid an drei Probanden konnte kein unverändertes Leflunomid im Plasma, Urin oder Stuhl nachgewiesen werden. In anderen Untersuchungen wurde in seltenen Fällen nicht metabolisiertes Leflunomid im Serum gefunden, jedoch nur in ng/ml-Konzentrationen. Der einzige im Plasma nachgewiesene radioaktiv markierte Metabolit war A771726. Dieser Metabolit ist grundsätzlich für alle *In-vivo*-Aktivitäten von Leflunomid verantwortlich.

Resorption

Daten zur Ausscheidung in ^{14}C -Studien zeigen, dass mindestens etwa 82 bis 95 % der Dosis resorbiert werden. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmaspiegel von A771726 ist sehr unterschiedlich; Spitzen-Plasmaspiegel können nach 1 bis 24 Stunden nach einer einmaligen Gabe erreicht werden. Leflunomid kann mit Nahrung eingenommen werden, da die Resorption im nicht nüchternen und im nüchternen Zustand vergleichbar ist. Wegen der sehr langen Halbwertszeit von A771726 (etwa 2 Wochen) wurde in klinischen Studien eine Initialdosis von 100 mg über 3 Tage gegeben, um das schnelle Erreichen der Steady-State-Spiegel zu erleichtern. Ohne Initialdosis würde die Erreichung von Steady-State-Konzentrationen im Plasma vermutlich fast 2 Monate dauern. In Versuchen mit wiederholter Verabreichung an Patienten mit rheumatoider Arthritis verliefen die pharmakokinetischen Parameter von A771726 über den Dosierungsbereich von 5 bis 25 mg linear. In diesen Versuchen war die klinische Wirkung eng an den Plasmaspiegel von A771726 und die Tagesdosis von Leflunomid gekoppelt. Bei

einer Dosierung von 20 mg/Tag beträgt die durchschnittliche Plasmakonzentration von A771726 im Steady State etwa 35 µg/ml. Im Steady State akkumulieren die Plasmaspiegel ungefähr 33- bis 35fach verglichen mit einer Einzelgabe.

Verteilung

In Humanplasma liegt A771726 in hohem Maße an Protein (Albumin) gebunden vor. Die nicht gebundene Fraktion von A771726 beträgt etwa 0,62 %. Die Proteinbindung von A771726 verläuft über den Bereich der therapeutischen Konzentration linear. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder chronischer Niereninsuffizienz war die Proteinbindung von A771726 im Plasma etwas niedriger und zeigte mehr Schwankungen. Die hohe Proteinbindung von A771726 könnte zu einer Verdrängung anderer hoch gebundener Arzneimittel führen. *In-vitro*-Plasmaproteinbindungsstudien zur Wechselwirkung mit Warfarin bei klinisch relevanten Konzentrationen ergaben keine Wechselwirkung. Ähnliche Untersuchungen mit Ibuprofen und Diclofenac zeigten keine Verdrängung von A771726, während in Gegenwart von Tolbutamid die nicht gebundene Fraktion von A771726 auf das 2- bis 3fache stieg. A771726 verdrängte Ibuprofen, Diclofenac und Tolbutamid, jedoch stieg die nicht gebundene Fraktion dieser Arzneimittel nur um 10-50 %. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass diese Wirkungen klinisch relevant sind. Der hohen Proteinbindung entsprechend hat A771726 ein geringes scheinbares Verteilungsvolumen (ca. 11 Liter). Es erfolgte keine bevorzugte Aufnahme in Erythrozyten.

Biotransformation

Leflunomid wird zu einem Hauptmetaboliten (A771726) und vielen Nebenmetaboliten wie TFMA (4-Trifluormethylanilin) verstoffwechselt. Die Biotransformation von Leflunomid zu A771726 und die folgende Verstoffwechslung von A771726 werden nicht von einem einzelnen Enzym gesteuert und wurden in zellulären Mikrosomen- und Zytosolfractionen nachgewiesen. Wechselwirkungsstudien mit Cimetidin (nicht spezifischer Cytochrom-P450-Hemmer) und Rifampicin (nicht spezifischer Cytochrom-P450-Induktor) weisen darauf hin, dass CYP-Enzyme *in vivo* nur eine geringe Rolle beim Leflunomid-Metabolismus spielen.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt langsam mit einer scheinbaren Clearance von ca. 31 ml/h. Die Eliminationshalbwertszeit bei Patienten beträgt etwa 2 Wochen. Nach Verabreichung einer radioaktiv markierten Dosis Leflunomid wurde die Radioaktivität gleichmäßig über den Stuhl, vermutlich über Gallesekretion, und über den Harn ausgeschieden. A771726 war noch 36 Tage nach einer einmaligen Gabe im Urin und Stuhl nachweisbar. Die Hauptmetaboliten im Urin waren Glukuronderivate des Leflunomids (vorwiegend in den 0-24-Stunden-Fractionen) sowie ein Oxanilsäurederivat von A771726. Das Hauptprodukt im Stuhl war A771726.

Die Verabreichung einer oralen Suspension von Aktivkohlepulver oder Colestyramin ergibt beim Menschen einen schnellen und signifikanten Anstieg der Eliminationsrate von A771726 und Abfall der Plasmaspiegel (siehe Abschnitt 4.9). Angenommen wird, dass dies durch gastrointestinale Dialysemechanismen und/oder Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs erfolgt.

Niereninsuffizienz

Leflunomid wurde als einmalige orale Dosis von 100 mg drei Hämodialysepatienten sowie drei Patienten unter kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) verabreicht. Die Pharmakokinetik von A771726 bei CAPD-Patienten schien der bei Probanden ähnlich zu sein. Eine raschere Eliminierung von A771726 wurde bei Hämodialysepatienten beobachtet, die jedoch nicht auf die Extraktion des Arzneimittels ins Dialysat zurückzuführen war.

Leberinsuffizienz

Es gibt keine Daten zur Behandlung von Patienten mit Leberschädigung. Der aktive Metabolit A771726 wird in hohem Maß an Proteine gebunden und über Leberstoffwechsel und Gallesekretion ausgeschieden. Diese Prozesse können bei Störung der Leberfunktion beeinträchtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von A771726 nach oraler Einnahme von Leflunomid wurde bei 73 pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren mit polyartikulär verlaufender juveniler rheumatoider Arthritis (JRA) untersucht. Die Ergebnisse einer pharmakokinetischen Populationsanalyse dieser Untersuchungen haben gezeigt, dass pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg eine reduzierte systemische Exposition (gemessen an C_{ss}) von A771726 im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis haben (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Pharmakokinetische Daten bei Älteren (> 65 Jahre) liegen nur begrenzt vor, stimmen jedoch mit denen jüngerer Erwachsener überein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Leflunomid wurde in Versuchen zur akuten Toxizität an Mäusen und Ratten nach oraler und intraperitonealer Applikation geprüft. Die wiederholte orale Applikation von Leflunomid an Mäusen über bis zu 3 Monate, an Ratten und Hunden über bis zu 6 Monate und an Affen über bis zu 1 Monat ergab, dass die hauptsächlichen Zielorgane der Toxizität Knochenmark, Blut, Gastrointestinaltrakt, Haut, Milz, Thymus und Lymphknoten sind. Die Haupteffekte waren Anämie, Leukopenie, verringerte Anzahl Blutplättchen und Panmyelopathie; sie spiegeln die grundlegende Wirkungsweise der Substanz wider (Hemmung der DNS-Synthese). Bei Ratten und Hunden wurden Heinz-Körper und/oder Howell-Jolly-Körperchen gesehen. Weitere Effekte an Herz, Leber, Kornea und Atemtrakt konnten als Infektionen aufgrund der Immunsuppression erklärt werden. Toxizität in Tieren wurde bei Dosierungen beobachtet, die therapeutischen Dosierungen beim Menschen entsprechen.

Leflunomid war nicht mutagen. Der Nebenmetabolit TFMA (4-Trifluormethylanilin) jedoch verursachte *in vitro* Klastogenizität und Punktmutationen, wobei keine ausreichenden Informationen verfügbar waren, ob dieser Effekt auch *in vivo* auftritt.

In einem Karzinogenitätsversuch an Ratten zeigte Leflunomid kein karzinogenes Potenzial. In einem Karzinogenitätsversuch an Mäusen wurde eine vermehrte Häufigkeit von bösartigen Lymphomen bei den männlichen Tieren in der höchsten Dosisgruppe beobachtet; dies wird auf die immunsuppressive Wirkung von Leflunomid zurückgeführt. Bei weiblichen Mäusen wurde dosisabhängig ein erhöhtes Auftreten von bronchiolo-alveolären Adenomen und Lungenkarzinomen beobachtet. Die Bedeutung der Ergebnisse bei Mäusen für die klinische Verwendung von Leflunomid ist ungewiss.

Leflunomid zeigte in Tiermodellen keine antigene Wirkung.

Leflunomid war in Ratten und Kaninchen bei humantherapeutischen Dosierungen embryotoxisch und teratogen und zeigte in Toxizitätsuntersuchungen mit wiederholter Verabreichung unerwünschte Wirkungen an den männlichen Fortpflanzungsorganen. Die Fertilität war nicht verringert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Povidon
Crospovidon Typ A
vorverkleisterte Stärke (Mais)
Talkum
hochdisperses Siliciumdioxid
Lactose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Titandioxid (E171)
Hypromellose (E464)
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid H₂O (E172)
Polysorbat (E433)
Chinolingelb, Aluminiumsalz (E104)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

HDPE Tablettenbehältnis: 2 Jahre
Blisterpackung: 18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

HDPE Behältnisse: Nicht über 30°C lagern.
Blister: Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Tablettenbehältnis mit Polypropylen-Schraubverschluss. Packungsgrößen mit 30 und 100 Filmtabletten.

OPA/Alu/PVC-Aluminium Blisterpackung. Packungsgrößen mit 28, 30 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/11/675/006-010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. März 2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Vereinigtes Königreich

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Frankreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass jegliche Änderungen des Sicherheitsprofils des Referenzarzneimittels, die Änderungen des Risikomanagement-Planes oder der Produktinformation erfordern, umgehend auch für Leflunomid Teva umgesetzt werden.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Risikomanagement-Plan

(RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung, und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur

PSURs

Die Einreichung von PSURs für Leflunomid Teva erfolgt taktgleich mit der für das Referenzprodukt Arava, sofern nichts anderes angegeben ist.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) soll sicherstellen, dass allen Ärzten, die voraussichtlich Leflunomid Teva verschreiben/anwenden, ein Schulungspaket für Ärzte mit folgendem Inhalt zur Verfügung gestellt wird:

- die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels,
- Merkblatt für Ärzte.

Das Merkblatt für Ärzte soll die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Dass das Risiko einer schweren Leberschädigung besteht und daher regelmäßige Messungen der ALT (SGPT)-Spiegel wichtig sind, um die Leberfunktion zu überwachen. Die in dem Merkblatt für Ärzte enthaltenen Informationen sollten Hinweise zur Dosisreduktion, zum Absetzen und zu Auswaschverfahren geben.
- Dass die Kombinationstherapie mit anderen DMARDs (z. B. Methotrexat) als Risiko für eine synergistische Hepato- oder Hämatotoxizität identifiziert wurde.
- Dass ein teratogenes Risiko besteht und eine Schwangerschaft daher vermieden werden muss, bis die Leflunomidplasmaspiegel auf einem angemessenen Niveau liegen. Ärzte und Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass es einen Informationsservice gibt, der eigens dazu eingerichtet wurde, um Informationen zur Messung von Leflunomidplasmaspiegeln bereitzustellen.
- Dass das Risiko von Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, besteht und die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Immunabwehr kontraindiziert ist.
- Dass die Beratung der Patienten zu wichtigen Risiken, die mit der Leflunomidtherapie verbunden sind, und über entsprechende Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung des Arzneimittels notwendig ist.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

{Faltschachtel/Blisterpackung}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Teva 10 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Leflunomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. (weitere Informationen siehe Gebrauchsinformation).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Tabletten unzerkaut schlucken.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/675/003 28 Filmtabletten
EU/1/11/675/004 30 Filmtabletten
EU/1/11/675/005 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Leflunomid Teva 10 mg Filmtabletten

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

{OPA/Alu/PVC-Aluminium /Blisterpackung}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Teva 10 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

{Faltschachtel für HDPE-Tablettenbehältnis}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Teva 10 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 10 mg Leflunomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. (weitere Informationen siehe Gebrauchsinformation).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Tabletten unzerkaut schlucken.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/675/001 30 Filmtabletten
EU/1/11/675/002 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Leflunomid Teva 10 mg Filmtabletten

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

{HDPE-Tablettenbehältnis/Etikett}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Teva 10 mg Tabletten
Leflunomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Leflunomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. (weitere Informationen siehe Gebrauchsinformation).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Tabletten
100 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/675/001 30 Filmtabletten
EU/1/11/675/002 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

{Faltschachtel/Blisterpackung}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Teva 20 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Leflunomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. (weitere Informationen siehe Gebrauchsinformation).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Tabletten unzerkaut schlucken.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/675/008 28 Filmtabletten
EU/1/11/675/009 30 Filmtabletten
EU/1/11/675/010 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Leflunomid Teva 20 mg Filmtabletten

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

{OPA/Alu/PVC-Aluminium /Blisterpackung}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Teva 20 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.

3. VERFALLDATUM

Verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

{Faltschachtel für HDPE-Tablettenbehältnis}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Teva 20 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Leflunomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. (weitere Informationen siehe Gebrauchsinformation).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Tabletten unzerkaut schlucken.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/675/006 30 Filmtabletten
EU/1/11/675/007 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Leflunomid Teva 20 mg Filmtabletten

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

{HDPE-Tablettenbehältnis/Etikett}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Teva 20 mg Tabletten
Leflunomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 20 mg Leflunomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. (weitere Informationen siehe Gebrauchsinformation).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Tabletten
100 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

10. GEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/675/006 30 Filmtabletten
EU/1/11/675/007 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Leflunomid Teva 10 mg Filmtabletten Leflunomid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Leflunomid Teva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Leflunomid Teva beachten?
3. Wie ist Leflunomid Teva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Leflunomid Teva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Leflunomid Teva und wofür wird es angewendet?

Leflunomid Teva gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antirheumatika genannt werden. Es enthält den Wirkstoff Leflunomid.

Leflunomid Teva wird angewendet, um Erwachsene mit aktiver rheumatoider Arthritis zu behandeln.

Rheumatoide Arthritis ist eine Gelenk-deformierende Form der Arthritis. Die Beschwerden umfassen Gelenkentzündungen, Schwellungen, Bewegungsstörungen und Schmerzen. Weitere Symptome, die den gesamten Körper betreffen, bestehen in Appetitlosigkeit, Fieber, Energielosigkeit und Anämie (Mangel an roten Blutkörperchen).

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Leflunomid Teva beachten?

Leflunomid Teva darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie **allergisch** gegen Leflunomid (insbesondere mit einer schweren Hautreaktion, häufig begleitet von Fieber, Gelenkschmerzen, rötlichen Verfärbungen der Haut oder Blasen [z. B. Stevens-Johnson-Syndrom]), oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile von Leflunomid Teva sind,
- wenn Sie **Leberbeschwerden** haben,
- wenn Sie an einer schweren Erkrankung mit Auswirkungen auf Ihr **Immunsystem** leiden, z. B. AIDS
- wenn Sie Probleme haben, die die Funktion Ihres **Knochenmarks** betreffen oder wenn die Zahl der roten oder weißen Blutkörperchen in Ihrem Blut oder die Anzahl der Blutplättchen reduziert ist, und dies auf andere Ursachen als auf rheumatoide Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis zurückzuführen ist,
- wenn Sie eine **schweren Infektion** haben,

- wenn Sie ein **mäßig schweres bis schweres Nierenleiden** haben
- wenn Sie einen stark **erniedrigten Gehalt an Eiweiß im Blut** (Hypoproteinämie) haben,
- wenn Sie **schwanger** sind, denken, dass Sie schwanger sein könnten, oder **stillen**.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie Leflunomid Teva einnehmen,
- Wenn die Anzahl der **roten oder weißen Blutkörperchen** bei Ihnen bereits **erniedrigt** ist (Anämie bzw. Leukopenie), wenn Ihre **Blutplättchenzahl vermindert** ist (Thrombozytopenie), wodurch Ihre Blutungs- oder Blutergussneigung erhöht sein kann, wenn Ihre **Knochenmarkfunktion beeinträchtigt** ist oder wenn bei Ihnen das Risiko einer Knochenmarkfunktionsstörung besteht, kann der Arzt Sie anweisen, bestimmte Arzneimittel zur Beschleunigung der Ausscheidung von Leflunomid Teva aus dem Körper einzunehmen.
- Wenn es bei Ihnen zu **schwammigen Schwellungen des Zahnfleisches, Geschwüren** und einer **Lockerung der Zähne** kommt (einer infektiösen Erkrankung des Mundraums, die als ulzerierende Stomatitis bezeichnet wird), wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, der Sie möglicherweise anweist, Leflunomid Teva abzusetzen.
- Wenn Sie Ihre **Behandlung umstellen**, d. h. ein anderes Arzneimittel zur Behandlung Ihrer rheumatoiden Arthritis einnehmen, oder wenn Sie vor kurzem Arzneimittel eingenommen haben, die Ihre Leber oder Ihr Blut schädigen könnten, kann der Arzt Sie anweisen, bestimmte Arzneimittel zur Beschleunigung der Ausscheidung von Leflunomid Teva aus dem Körper einzunehmen, oder er kann Sie während des Beginns der Einnahme von Leflunomid Teva engmaschig beobachten.
- Wenn Sie jemals an **Tuberkulose** (Lungenerkrankung) oder **interstitieller Lungenerkrankung** litten.
- Wenn Sie **männlich** sind und ein Kind zeugen möchten. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Leflunomid Teva in die Samenflüssigkeit übergeht, soll während der Behandlung mit Leflunomid Teva ein zuverlässiger Empfängnisschutz angewendet werden. Männer, die ein Kind zeugen möchten, sollten mit Ihrem Arzt darüber sprechen. Dieser kann Ihnen raten, die Einnahme von Leflunomid Teva zu beenden und bestimmte Arzneimittel einzunehmen, um Leflunomid Teva schnell und ausreichend aus dem Körper auszuschleiden. Sie sollten dann Ihr Blut untersuchen lassen, um sicherzugehen, dass Leflunomid Teva in ausreichendem Maß aus dem Körper ausgeschieden wurde. Anschließend sollten Sie eine Wartezeit von mindestens 3 weiteren Monaten einhalten, bevor Sie versuchen, ein Kind zu zeugen.

Leflunomid Teva kann gelegentlich zu Problemen mit Ihrem Blut, Ihrer Leber, Lunge oder den Nerven in Ihren Armen und Beinen führen. Das Arzneimittel kann außerdem schwerwiegende allergische Reaktionen hervorrufen oder das Risiko von schweren Infektionen erhöhen. Weitere Informationen hierüber finden sich in Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?).

Vor und während der Behandlung mit Leflunomid Teva führt Ihr Arzt regelmäßige **Blutuntersuchungen** durch. Dies dient der Überwachung Ihrer Blutkörperchen und Ihrer Leber. Da Leflunomid Teva einen Anstieg Ihres Blutdrucks verursachen kann, wird der Arzt auch Ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Leflunomid Teva bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Einnahme von Leflunomid Teva mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Dies gilt vor allem für die folgenden Arzneimittel:

- andere Arzneimittel zur Behandlung von **rheumatoider Arthritis**, z. B. z. B. Methotrexat und Azathioprin (Immunsuppressiva), Chloroquin und Hydroxychloroquin (Malaria-Mittel), Gold (zum Einnehmen oder als Injektion) und D-Penicillamin. Angesichts der erhöhten Nebenwirkungsgefahr wird die Anwendung dieser Arzneimittel während der Behandlung mit Leflunomid Teva nicht empfohlen,
- **Colestyramin** (zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte und zur Behandlung von Juckreiz in Zusammenhang mit Gelbsucht) oder Aktivkohle einnehmen, da diese Arzneimittel die Aufnahme von Leflunomid Teva im Körper beeinträchtigen können
- Andere Arzneimittel, die durch das Enzym CYP2C9 abgebaut werden, z. B. **Phenytoin** (zur Behandlung von Epilepsie), **Warfarin** und **Phenprocoumon** (Blutverdünner) sowie **Tolbutamid** (zur Behandlung von Diabetes Typ 2). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, um abzuklären, ob irgendein von Ihnen angewendetes Arzneimittel über CYP2C9 abgebaut wird.

Nehmen Sie bereits ein nichtsteroidales **Antiphlogistikum** (NSAR) und/oder **Kortikosteroide** ein, so dürfen Sie diese auch während der Behandlung mit Leflunomid Teva weiter nehmen.

Impfungen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich impfen lassen müssen. Bestimmte Impfungen sollten während der Behandlung mit Leflunomid Teva und einen bestimmten Zeitraum über das Behandlungsende hinaus nicht erfolgen.

Einnahme von Leflunomid Teva zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Der Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Leflunomid Teva kann die Wahrscheinlichkeit für eine Leberschädigung erhöhen. Daher wird **empfohlen**, während der Behandlung mit Leflunomid Teva **keinen Alkohol** zu trinken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie Leflunomid Teva nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder denken, dass Sie schwanger sein könnten. Wenn Sie während der Behandlung mit Leflunomid Teva schwanger sind oder schwanger werden ist das Risiko, ein Baby mit schwerwiegenden Fehlbildungen zu bekommen, erhöht.

Gebärfähige Frauen **dürfen** Leflunomid Teva **nicht einnehmen, ohne bis zum Ablauf von mindestens 2 Jahren nach Behandlungsende einen zuverlässigen Empfängnischutz zu praktizieren.** Dieser Zeitraum von 2 Jahren kann auf wenige Wochen verkürzt werden, wenn Sie ein von Ihrem Arzt empfohlenes Arzneimittel einnehmen, das die Ausscheidung von Leflunomid Teva aus dem Körper beschleunigt.

Wenn Sie während der Behandlung mit Leflunomid Teva **vermuten, dass Sie schwanger sein könnten**, wenden Sie sich **unverzüglich** an Ihren Arzt, damit ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden kann. Sollten Sie tatsächlich schwanger sein, so spricht der Arzt mit Ihnen über die Risiken für die Schwangerschaft. Ihr Arzt kann Ihnen ein Arzneimittel empfehlen, um Leflunomid Teva schnell und ausreichend aus dem Körper auszuscheiden. Dadurch kann sich das Risiko für Ihr Kind vermindern lassen.

Wenn Sie nach Ende der Behandlung mit Leflunomid Teva eine Schwangerschaft planen, muss sichergestellt werden, dass Leflunomid Teva vollständig aus dem Körper ausgeschieden wurde, bevor Sie versuchen, schwanger zu werden. Dies sollte mit Hilfe einer Blutuntersuchung bestätigt werden. Wenn Leflunomid Teva in ausreichendem Maß aus dem Körper ausgeschieden wurde, sollten Sie mindestens 6 weitere Wochen abwarten, bevor Sie schwanger werden.

Wenn Sie weitere Information über die Laboruntersuchung wünschen, setzen Sie sich bitte mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Leflunomid Teva geht in die Muttermilch über. Daher dürfen Sie während der Behandlung **nicht stillen**.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Leflunomid Teva kann bei Ihnen Schwindel hervorrufen. Dies kann sich auf das Konzentrations- und Reaktionsvermögen auswirken. **Wenn Sie hiervon betroffen sind, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.**

Leflunomid Teva enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Leflunomid Teva einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Der Arzt, der Ihre Behandlung mit Leflunomid Teva einleitet und Ihre Behandlung überwacht, sollte über Erfahrung mit der Behandlung von rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis verfügen.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 100 mg einmal täglich an den ersten drei Tagen. Danach beträgt die Dosis 10 oder 20 mg täglich, abhängig von der Schwere Ihrer Erkrankung.

Leflunomid Teva-Tabletten sollten **im Ganzen** mit reichlich **Wasser geschluckt werden** und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Es vergehen 4 bis 6 Wochen, bis Sie eine Besserung Ihrer Erkrankung feststellen. Bei manchen Menschen tritt nach 4 bis 6 Behandlungsmonaten eine weitere Besserung ein.

Sie nehmen Leflunomid Teva in der Regel über einen langen Zeitraum ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Leflunomid Teva eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie selbst oder eine andere Person mehrere Tabletten auf einmal eingenommen haben/hat oder wenn Sie vermuten, dass ein Kind eine oder mehrere Tabletten eingenommen hat, wenden Sie sich unverzüglich an die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses oder an Ihren Arzt. Bitte nehmen Sie diese Gebrauchsinformation, alle übrigen Tabletten und das Behältnis mit ins Krankenhaus bzw. zu Ihrem Arzt, damit das Personal weiß, um welche Tabletten es sich handelt.

Wenn Sie die Einnahme von Leflunomid Teva vergessen haben

Falls Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie es merken. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt sofort und beenden Sie die Einnahme von Leflunomid Teva:

- Wenn Sie sich **schwach**, benommen oder schwindlig fühlen oder **Atembeschwerden** haben, da dies Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sein können.
- Wenn Sie **Hautausschläge** oder **Geschwüre im Mund** bekommen, da diese auf schwere, manchmal lebensbedrohliche Reaktionen hinweisen könnten (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme).

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt sofort bei:

- Blasser **Haut**, **Müdigkeit** oder **Auftreten von blauen Flecken**, da diese auf eine Bluterkrankung hindeuten könnten, welche durch ein Ungleichgewicht der verschiedenen Arten von Blutzellen verursacht wird, aus denen das Blut besteht.
- **Müdigkeit**, **Bauchschmerzen** oder **Gelbsucht** (gelbe Verfärbung von Augenweiß oder Haut), da diese auf einen ernsten Zustand wie Leberversagen hinweisen könnten, der tödlich sein kann.
- jeglichen Symptomen einer Infektion wie **Fieber**, **Halsschmerzen** oder **Husten**, da dieses Arzneimittel die Wahrscheinlichkeit einer schweren, potentiell lebensbedrohlichen Infektion erhöhen kann.
- **Husten** oder **Atemproblemen**, da diese auf eine Lungenentzündung hindeuten können (interstitielle Lungenerkrankung).
- ungewohntem Kribbeln, Kraftlosigkeit oder Schmerzen in Ihren Händen oder Füßen, da dies auf Probleme mit Ihren Nerven (periphere Neuropathie) hindeuten kann.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Leichter Blutdruckanstieg
- Verminderung der Anzahl von weißen Blutkörperchen, wodurch die Anfälligkeit für Infektionen steigt (Leukopenie)
- Hautempfindungen, d. h. Brennen, Stechen, Jucken oder Kribbeln (Parästhesie)
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Durchfall
- Übelkeit
- Erbrechen
- Geschwüre oder Entzündung im Mundraum
- Bauchschmerzen
- Verstärkter Haarausfall
- Ekzem
- Hautausschlag
- Juckreiz
- Trockene Haut
- Schmerzen, Schwellung und Empfindlichkeit zumeist der Hand oder des Handgelenk
- Anstieg bestimmter Enzyme im Blut (Kreatinphosphokinase)
- Appetitverlust
- Gewichtsabnahme (in der Regel unbedeutend)
- Entkräftung (Schwäche)
- Leichte allergische Reaktionen
- Anstieg bestimmter Leberwerte
- Schädigung der Nervenbahnen in den Armen oder Beinen (periphere Neuropathie)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Verminderung der Anzahl von roten Blutkörperchen, die zu Hautblässe und Schwäche oder Atemlosigkeit führen kann (Anämie)

- Leichte Verminderung der Anzahl von Blutplättchen, wodurch das Risiko von Blutungen und Blutergüssen steigt
- Geschmacksstörungen
- Nesselausschlag (Urtikaria)
- Sehnenruptur
- Verminderung des Kaliumspiegels, die zu Muskelschwäche, Muskelzucken oder Herzrhythmusstörungen führen kann
- Anstieg der Fettwerte im Blut (Cholesterin und Triglyceride)
- Verminderung der Phosphatspiegel im Blut
- Angst

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Starker Blutdruckanstieg
- Starke Verminderung der Anzahl von Blutkörperchen, die zu Schwäche, Blutergussneigung oder zu einer höheren Anfälligkeit für Infektionen führen kann
- Starke Verminderung der Anzahl von weißen Blutkörperchen, wodurch die Anfälligkeit für Infektionen steigt (Leukopenie)
- Erkrankungen des Blutes
- Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung), die tödlich ausgehen kann
- Anstieg der Laktatdehydrogenase (eines Enzyms im Blut)
- Schwere Infektionen (einschließlich Sepsis), die tödlich ausgehen können
- Hepatitis (Entzündung der Leber)
- Gelbfärbung von Haut oder Augenweiß als Folge von Leber- oder Blutproblemen (Gelbsucht)

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Eine Infektion, die sich durch hohes Fieber, Halsschmerzen, Hautläsionen und eine extreme Verminderung der weißen Blutkörperchen auszeichnet (Agranulozytose)
- Bauchspeicheldrüsenentzündung, die starke Schmerzen in Bauch und Rücken verursacht
- Schwere, manchmal lebensbedrohliche Reaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme)
- Schwere allergische Reaktion
- Entzündung der kleinen Gefäße (Vaskulitis einschließlich nekrotisierender Vaskulitis der Haut)
- Schwere Leberschädigung (d. h. Leberversagen, Lebernekrose), die tödlich verlaufen kann

Nebenwirkungen nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Nierenversagen
- Abnorme Verminderung der Harnsäurespiegel im Blut
- Reversible Unfruchtbarkeit bei Männern
- Kutaner Lupus erythematoses (gekennzeichnet durch Ausschlag und Rötung an Hautstellen, die dem Licht ausgesetzt sind)
- Psoriasis (neu auftretend oder verschlechtert)

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. Wie ist Leflunomid Teva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“/ „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In Tablettenbehältnissen aufbewahrte Tabletten: Nicht über 30°C lagern.
In Blisterpackungen aufbewahrte Tabletten: Nicht über 25°C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

- Der Wirkstoff ist Leflunomid.
 - Jede Leflunomid Teva-10-mg-Filmtablette enthält 10 mg Leflunomid.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Povidon, Crospovidon Typ A, vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Lactose und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).
 - Filmüberzug: Titandioxid (E171), Polydextrose, Hypromellose, Triethylcitrat und Macrogol 8000.

Wie Leflunomid Teva aussieht und Inhalt der Packung

Leflunomid Teva-10-mg-Filmtabletten sind weiße, runde Filmtabletten mit der Prägung „10“ auf einer Seite und „L“ auf der anderen Seite.

In Tablettenbehältnisse verpacktes Leflunomid Teva ist in Packungsgrößen zu 30 und 100 Filmtabletten erhältlich.

In Blisterpackungen verpacktes Leflunomid Teva ist in Packungsgrößen zu 28, 30 und 100 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Niederlande

Hersteller:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Ungarn

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne, East Sussex

BN22 9AG

Vereinigtes Königreich

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Frankreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Leflunomid Teva 20 mg Filmtabletten Leflunomid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Leflunomid Teva, und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Leflunomid Teva beachten?
3. Wie ist Leflunomid Teva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Leflunomid Teva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Leflunomid Teva und wofür wird es angewendet?

Leflunomid Teva gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antirheumatika genannt werden. Es enthält den Wirkstoff Leflunomid.

Leflunomid Teva wird angewendet, um Erwachsene mit aktiver rheumatoider Arthritis zu behandeln.

Rheumatoide Arthritis ist eine Gelenk-deformierende Form der Arthritis. Die Beschwerden umfassen Gelenkentzündungen, Schwellungen, Bewegungsstörungen und Schmerzen. Weitere Symptome, die den gesamten Körper betreffen, bestehen in Appetitlosigkeit, Fieber, Energielosigkeit und Anämie (Mangel an roten Blutkörperchen).

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Leflunomid Teva beachten?

Leflunomid Teva darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie **allergisch** gegen Leflunomid (insbesondere mit einer schweren Hautreaktion, häufig begleitet von Fieber, Gelenkschmerzen, rötlichen Verfärbungen der Haut oder Blasen [z. B. Stevens-Johnson-Syndrom]), oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile von Leflunomid Teva sind,
- wenn Sie **Leberbeschwerden** haben,
- wenn Sie an einer schweren Erkrankung mit Auswirkungen auf Ihr **Immunsystem** leiden, z. B. AIDS
- wenn Sie Probleme haben, die die Funktion Ihres **Knochenmarks** betreffen oder wenn die Zahl der roten oder weißen Blutkörperchen in Ihrem Blut oder die Anzahl der Blutplättchen reduziert ist, und dies auf andere Ursachen als auf rheumatoide Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis zurückzuführen ist,
- wenn Sie eine **schweren Infektion** haben,

- wenn Sie ein **mäßig schweres bis schweres Nierenleiden** haben
- wenn Sie einen stark **erniedrigten Gehalt an Eiweiß im Blut** (Hypoproteinämie) haben,
- wenn Sie **schwanger** sind, denken, dass Sie schwanger sein könnten, oder **stillen**.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie Leflunomid Teva einnehmen,

- Wenn die Anzahl der **roten oder weißen Blutkörperchen** bei Ihnen bereits **erniedrigt** ist (Anämie bzw. Leukopenie), wenn Ihre **Blutplättchenzahl vermindert** ist (Thrombozytopenie), wodurch Ihre Blutungs- oder Blutergussneigung erhöht sein kann, wenn Ihre **Knochenmarkfunktion beeinträchtigt** ist oder wenn bei Ihnen das Risiko einer Knochenmarkfunktionsstörung besteht, kann der Arzt Sie anweisen, bestimmte Arzneimittel zur Beschleunigung der Ausscheidung von Leflunomid Teva aus dem Körper einzunehmen.
- Wenn es bei Ihnen zu **schwammigen Schwellungen des Zahnfleisches, Geschwüren** und einer **Lockerung der Zähne** kommt (einer infektiösen Erkrankung des Mundraums, die als ulzerierende Stomatitis bezeichnet wird), wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, der Sie möglicherweise anweist, Leflunomid Teva abzusetzen.
- Wenn Sie Ihre **Behandlung umstellen**, d. h. ein anderes Arzneimittel zur Behandlung Ihrer rheumatoiden Arthritis einnehmen, oder wenn Sie vor kurzem Arzneimittel eingenommen haben, die Ihre Leber oder Ihr Blut schädigen könnten, kann der Arzt Sie anweisen, bestimmte Arzneimittel zur Beschleunigung der Ausscheidung von Leflunomid Teva aus dem Körper einzunehmen, oder er kann Sie während des Beginns der Einnahme von Leflunomid Teva engmaschig beobachten.
- Wenn Sie jemals an **Tuberkulose** (Lungenerkrankung) oder **interstitieller Lungenerkrankung** litten.
- Wenn Sie **männlich** sind und ein Kind zeugen möchten. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Leflunomid Teva in die Samenflüssigkeit übergeht, soll während der Behandlung mit Leflunomid Teva ein zuverlässiger Empfängnischutz angewendet werden. Männer die ein Kind zeugen möchten, sollten mit Ihrem Arzt darüber sprechen. Dieser kann Ihnen raten, die Einnahme von Leflunomid Teva zu beenden, und bestimmte Arzneimittel einzunehmen, um Leflunomid Teva schnell und ausreichend aus dem Körper auszuschleiden. Sie sollten dann Ihr Blut untersuchen lassen, um sicherzugehen, dass Leflunomid Teva in ausreichendem Maß aus dem Körper ausgeschieden wurde. Anschließend sollten Sie eine Wartezeit von mindestens 3 weiteren Monaten einhalten, bevor Sie versuchen, ein Kind zu zeugen.

Leflunomid Teva kann gelegentlich zu Problemen mit Ihrem Blut, Ihrer Leber, Lunge oder den Nerven in Ihren Armen und Beinen führen. Das Arzneimittel kann außerdem schwerwiegende allergische Reaktionen hervorrufen oder das Risiko von schweren Infektionen erhöhen. Weitere Informationen hierüber finden sich in Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?).

Vor und während der Behandlung mit Leflunomid Teva führt Ihr Arzt regelmäßige **Blutuntersuchungen** durch. Dies dient der Überwachung Ihrer Blutkörperchen und Ihrer Leber. Da Leflunomid Teva einen Anstieg Ihres Blutdrucks verursachen kann, wird der Arzt auch Ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Leflunomid Teva bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Einnahme von Leflunomid Teva mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Dies gilt vor allem für die folgenden Arzneimittel:

- andere Arzneimittel zur Behandlung von **rheumatoider Arthritis**, z. B. z. B. Methotrexat und Azathioprin (Immunsuppressiva), Chloroquin und Hydroxychloroquin (Malaria-Mittel), Gold (zum Einnehmen oder als Injektion) und D-Penicillamin. Angesichts der erhöhten Nebenwirkungsgefahr wird die Anwendung dieser Arzneimittel während der Behandlung mit Leflunomid Teva nicht empfohlen,
- **Colestyramin** (zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte und zur Behandlung von Juckreiz in Zusammenhang mit Gelbsucht) oder Aktivkohle einnehmen, da diese Arzneimittel die Aufnahme von Leflunomid Teva im Körper beeinträchtigen können
- Andere Arzneimittel, die durch das Enzym CYP2C9 abgebaut werden, z. B. **Phenytoin** (zur Behandlung von Epilepsie), **Warfarin** und **Phenprocoumon** (Blutverdünner) sowie **Tolbutamid** (zur Behandlung von Diabetes Typ 2). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, um abzuklären, ob irgendein von Ihnen angewendetes Arzneimittel über CYP2C9 abgebaut wird.

Nehmen Sie bereits ein nichtsteroidales **Antiphlogistikum** (NSAR) und/oder **Kortikosteroide** ein, so dürfen Sie diese auch während der Behandlung mit Leflunomid Teva weiter nehmen.

Impfungen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich impfen lassen müssen. Bestimmte Impfungen sollten während der Behandlung mit Leflunomid Teva und einen bestimmten Zeitraum über das Behandlungsende hinaus nicht erfolgen.

Einnahme von Leflunomid Teva zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Der Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Leflunomid Teva kann die Wahrscheinlichkeit für eine Leberschädigung erhöhen. Daher wird **empfohlen**, während der Behandlung mit Leflunomid Teva **keinen Alkohol** zu trinken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie Leflunomid Teva nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder denken, dass Sie schwanger sein könnten. Wenn Sie während der Behandlung mit Leflunomid Teva schwanger sind oder schwanger werden ist das Risiko, ein Baby mit schwerwiegenden Fehlbildungen zu bekommen, erhöht.

Gebärfähige Frauen **dürfen** Leflunomid Teva **nicht einnehmen, ohne bis zum Ablauf von mindestens 2 Jahren nach Behandlungsende einen zuverlässigen Empfängnischutz zu praktizieren.** Dieser Zeitraum von 2 Jahren kann auf wenige Wochen verkürzt werden, wenn Sie ein von Ihrem Arzt empfohlenes Arzneimittel einnehmen, das die Ausscheidung von Leflunomid Teva aus dem Körper beschleunigt.

Wenn Sie während der Behandlung mit Leflunomid Teva **vermuten, dass Sie schwanger sein könnten**, wenden Sie sich **unverzüglich** an Ihren Arzt, damit ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden kann. Sollten Sie tatsächlich schwanger sein, so spricht der Arzt mit Ihnen über die Risiken für die Schwangerschaft. Ihr Arzt kann Ihnen ein Arzneimittel empfehlen, um Leflunomid Teva schnell und ausreichend aus dem Körper auszuscheiden. Dadurch kann sich das Risiko für Ihr Kind vermindern lassen.

Wenn Sie nach Ende der Behandlung mit Leflunomid Teva eine Schwangerschaft planen, muss sichergestellt werden, dass Leflunomid Teva vollständig aus dem Körper ausgeschieden wurde, bevor Sie versuchen, schwanger zu werden. Dies sollte mit Hilfe einer Blutuntersuchung bestätigt werden. Wenn Leflunomid Teva in ausreichendem Maß aus dem Körper ausgeschieden wurde, sollten Sie mindestens 6 weitere Wochen abwarten, bevor Sie schwanger werden.

Wenn Sie weitere Information über die Laboruntersuchung wünschen, setzen Sie sich bitte mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Leflunomid Teva geht in die Muttermilch über. Daher dürfen Sie während der Behandlung **nicht stillen**.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Leflunomid Teva kann bei Ihnen Schwindel hervorrufen. Dies kann sich auf das Konzentrations- und Reaktionsvermögen auswirken. **Wenn Sie hiervon betroffen sind, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.**

Leflunomid Teva enthält Lactose. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Leflunomid Teva einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Der Arzt, der Ihre Behandlung mit Leflunomid Teva einleitet und Ihre Behandlung überwacht, sollte über Erfahrung mit der Behandlung von rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis verfügen.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 100 mg einmal täglich an den ersten drei Tagen. Danach beträgt die Dosis 10 oder 20 mg täglich, abhängig von der Schwere Ihrer Erkrankung.

Leflunomid Teva-Tabletten sollten **im Ganzen** mit reichlich **Wasser geschluckt werden** und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Es vergehen 4 bis 6 Wochen, bis Sie eine Besserung Ihrer Erkrankung feststellen. Bei manchen Menschen tritt nach 4 bis 6 Behandlungsmonaten eine weitere Besserung ein.

Sie nehmen Leflunomid Teva in der Regel über einen langen Zeitraum ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Leflunomid Teva eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie selbst oder eine andere Person mehrere Tabletten auf einmal eingenommen haben/hat oder wenn Sie vermuten, dass ein Kind eine oder mehrere Tabletten eingenommen hat, wenden Sie sich unverzüglich an die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses oder an Ihren Arzt. Bitte nehmen Sie diese Gebrauchsinformation, alle übrigen Tabletten und das Behältnis mit ins Krankenhaus bzw. zu Ihrem Arzt, damit das Personal weiß, um welche Tabletten es sich handelt.

Wenn Sie die Einnahme von Leflunomid Teva vergessen haben

Falls Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie es merken. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt sofort und beenden Sie die Einnahme von Leflunomid Teva:

- Wenn Sie sich **schwach**, benommen oder schwindlig fühlen oder **Atembeschwerden** haben, da dies Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sein können.
- Wenn Sie **Hautausschläge** oder **Geschwüre im Mund** bekommen, da diese auf schwere, manchmal lebensbedrohliche Reaktionen hinweisen könnten (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme).

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt sofort bei:

- Blasser **Haut**, **Müdigkeit** oder **Auftreten von blauen Flecken**, da diese auf eine Bluterkrankung hindeuten könnten, welche durch ein Ungleichgewicht der verschiedenen Arten von Blutzellen verursacht wird, aus denen das Blut besteht.
- **Müdigkeit**, **Bauchschmerzen** oder **Gelbsucht** (gelbe Verfärbung von Augenweiß oder Haut), da diese auf einen ernsten Zustand wie Leberversagen hinweisen könnten, der tödlich sein kann.
- jeglichen Symptomen einer Infektion wie **Fieber**, **Halschmerzen** oder **Husten**, da dieses Arzneimittel die Wahrscheinlichkeit einer schweren, potentiell lebensbedrohlichen Infektion erhöhen kann.
- **Husten** oder **Atemproblemen**, da diese auf eine Lungenentzündung hindeuten können (interstitielle Lungenerkrankung).
- ungewohntem Kribbeln, Kraftlosigkeit oder Schmerzen in Ihren Händen oder Füßen, da dies auf Probleme mit Ihren Nerven (periphere Neuropathie) hindeuten kann.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Leichter Blutdruckanstieg
- Verminderung der Anzahl von weißen Blutkörperchen, wodurch die Anfälligkeit für Infektionen steigt (Leukopenie)
- Hautempfindungen, d. h. Brennen, Stechen, Jucken oder Kribbeln (Parästhesie)
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Durchfall
- Übelkeit
- Erbrechen
- Geschwüre oder Entzündung im Mundraum
- Bauchschmerzen
- Verstärkter Haarausfall
- Ekzem
- Hautausschlag
- Juckreiz
- Trockene Haut
- Schmerzen, Schwellung und Empfindlichkeit zumeist der Hand oder des Handgelenks
- Anstieg bestimmter Enzyme im Blut (Kreatinphosphokinase)
- Appetitverlust
- Gewichtsabnahme (in der Regel unbedeutend)
- Entkräftung (Schwäche)
- Leichte allergische Reaktionen
- Anstieg bestimmter Leberwerte
- Schädigung der Nervenbahnen in den Armen oder Beinen (periphere Neuropathie)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Verminderung der Anzahl von roten Blutkörperchen, die zu Hautblässe und Schwäche oder Atemlosigkeit führen kann (Anämie)

- Leichte Verminderung der Anzahl von Blutplättchen, wodurch das Risiko von Blutungen und Blutergüssen steigt
- Geschmacksstörungen
- Nesselausschlag (Urtikaria)
- Sehnenruptur
- Verminderung des Kaliumspiegels, die zu Muskelschwäche, Muskelzucken oder Herzrhythmusstörungen führen kann
- Anstieg der Fettwerte im Blut (Cholesterin und Triglyceride)
- Verminderung der Phosphatspiegel im Blut
- Angst

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Starker Blutdruckanstieg
- Starke Verminderung der Anzahl von Blutkörperchen, die zu Schwäche, Blutergussneigung oder zu einer höheren Anfälligkeit für Infektionen führen kann
- Starke Verminderung der Anzahl von weißen Blutkörperchen, wodurch die Anfälligkeit für Infektionen steigt (Leukopenie)
- Erkrankungen des Blutes
- Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung), die tödlich ausgehen kann
- Anstieg der Laktatdehydrogenase (eines Enzyms im Blut)
- Schwere Infektionen (einschließlich Sepsis), die tödlich ausgehen können
- Hepatitis (Entzündung der Leber)
- Gelbfärbung von Haut oder Augenweiß als Folge von Leber- oder Blutproblemen (Gelbsucht)

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Eine Infektion, die sich durch hohes Fieber, Halsschmerzen, Hautläsionen und eine extreme Verminderung der weißen Blutkörperchen auszeichnet (Agranulozytose)
- Bauchspeicheldrüsenentzündung, die starke Schmerzen in Bauch und Rücken verursacht
- Schwere, manchmal lebensbedrohliche Reaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme)
- Schwere allergische Reaktion
- Entzündung der kleinen Gefäße (Vaskulitis einschließlich nekrotisierender Vaskulitis der Haut)
- Schwere Leberschädigung (d. h. Leberversagen, Lebernekrose), die tödlich verlaufen kann

Nebenwirkungen nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Nierenversagen
- Abnorme Verminderung der Harnsäurespiegel im Blut
- Reversible Unfruchtbarkeit bei Männern
- Kutaner Lupus erythematodes (gekennzeichnet durch Ausschlag und Rötung an Hautstellen, die dem Licht ausgesetzt sind)
- Psoriasis (neu auftretend oder verschlechtert)

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. Wie ist Leflunomid Teva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“/ „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In Tablettenbehältnissen aufbewahrte Tabletten: Nicht über 30°C lagern.

In Blisterpackungen aufbewahrte Tabletten: Nicht über 25°C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Leflunomid Teva enthält:

- Der Wirkstoff ist Leflunomid.
Jede Leflunomid Teva-20-mg-Filmtablette enthält 20 mg Leflunomid.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Povidon, Crospovidon Typ A, vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Lactose und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).
 - Filmüberzug: Titandioxid (E171), Hypromellose, Macrogol 400, Eisen(III)-hydroxid-oxid H₂O, Polysorbat, Chinolingelb, Aluminiumsalz (E104) und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132).

Wie Leflunomid Teva aussieht und Inhalt der Packung

Leflunomid Teva-20-mg-Filmtabletten sind dunkelbeige, dreieckige Filmtabletten mit der Prägung „20“ auf einer Seite und „L“ auf der anderen Seite.

In Tablettenbehältnissen verpacktes Leflunomid Teva ist in Packungsgrößen zu 30 und 100 Filmtabletten erhältlich.

In Blisterpackungen verpacktes Leflunomid Teva ist in Packungsgrößen zu 28, 30 und 100 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Niederlande

Hersteller:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

Debrecen H-4042

Ungarn

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne, East Sussex

BN22 9AG

Vereinigtes Königreich

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Frankreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen