ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Zentiva 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 10 mg Leflunomid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
1 Tablette enthält 78 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiße bis fast weiße, runde Filmtablette mit ZBN auf einer Seite aufgedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug" [DMARD]) zur Behandlung von Erwachsenen mit:
- aktiver rheumatoider Arthritis,
- aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica).

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 und Art der Anwendung

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

- Bei Psoriasis-Arthritis: Die Behandlung mit Leflunomid wird mit einer Aufsättigungsdosis von 100 mg einmal täglich über 3 Tage begonnen.
  Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 20 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1).

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.

Kinder und Jugendliche
Leflunomid Zentiva sollte bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit und Sicherheit bei juveniler rheumatoider Arthritis (JRA) nicht erwiesen sind (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Leflunomid Zentiva Tabletten sind zum Einnehmen. Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Das Ausmaß der Resorption von Leflunomid wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit (insbesondere wenn Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme auftraten) gegen den Wirkstoff, gegen den aktiven Hauptmetaboliten Teriflunomid 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 oder die Psoriasis-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 Empfängnisschutz 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 Anwendung 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 Arzneimittel angewendet. 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 es müssen 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 Zentiva 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 Zentiva 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-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 Anwendung von Leflunomid mit einem weiteren DMARD (z. B. Methotrexat) nicht empfehlenswert.

Die gleichzeitige Anwendung von Teriflunomid mit Leflunomid wird nicht empfohlen, da Leflunomid die Muttersubstanz von Teriflunomid ist.

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 und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet. Sobald Haut- und/oder Schleimhautreaktionen beobachtet werden, die diese schwerwiegenden Reaktionen vermuten lassen, müssen Leflunomid Zentiva 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.

Während der Behandlung mit Leflunomid können bei Patienten Hautulzera auftreten. Wenn das Vorliegen eines Leflunomid-assoziierten Hautulkus vermutet wird, oder wenn Hautulzera trotz angemessener Behandlung bestehen bleiben, sollten das Absetzen von Leflunomid und ein komplettes Auswaschverfahren in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung, die Behandlung mit Leflunomid nach dem Auftreten von Hautulzera wiederaufzunehmen, sollte auf der klinischen Beurteilung einer ausreichenden Wundheilung basieren.

Bei Patienten kann es während der Therapie mit Leflunomid zu einer Beeinträchtigung der Wundheilung nach einer Operation kommen. Basierend auf einer individuellen Beurteilung kann in Betracht gezogen werden, die Behandlung mit Leflunomid während der perioperativen Phase zu unterbrechen und ein Washout-Verfahren wie unten beschrieben durchzuführen. Im Falle einer Unterbrechung sollte die Entscheidung zur Wiederaufnahme von Leflunomid auf der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung basieren.

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.

Vor Beginn der Behandlung sollten alle Patienten hinsichtlich einer aktiven und inaktiven („latenten") Tuberkulose gemäß den lokalen Empfehlungen untersucht werden. Dies kann eine Anamnese, möglichen vorangegangenen Kontakt zu Tuberkulose und/oder geeignetes Screening wie Lungenröntgen, Tuberkulintest und/oder Interferon-Gamma-Freisetzungstest, soweit zutreffend, umfassen. Verordnende Ärzte sollen auf das Risiko der falsch-negativen Tuberkulin-Hauttest-Ergebnisse hingewiesen werden, vor allem bei Patienten, die schwerkrank oder immunsupprimiert sind. Patienten mit Tuberkulose in der Vorgeschichte sollten sorgfältig überwacht werden, da die Möglichkeit einer Reaktivierung der Infektion besteht.

Reaktionen der Atemwege

Interstitielle Lungenerkrankung sowie seltene Fälle von pulmonaler Hypertonie wurden während der Behandlung mit Leflunomid berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für ihr Auftreten kann bei Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese erhöht sein. Die interstitielle Lungenerkrankung kann während der Therapie akut auftreten und unter Umständen zum Tode führen. Lungensymptome wie Husten oder Dyspnoe sind gegebenenfalls ein Grund, die Therapie zu unterbrechen und eine entsprechende Untersuchung vorzunehmen.

Periphere Neuropathie

Bei Patienten, die mit Leflunomid Zentiva behandelt wurden, sind Fälle von peripherer Neuropathie berichtet worden. Die meisten Patienten besserten sich nach dem Absetzen von Leflunomid Zentiva, 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 Zentiva eine periphere Neuropathie entwickeln, sollten ein Absetzen der Leflunomid-Zentiva-Therapie und Auswaschmaßnahmen in Erwägung gezogen werden.

Kolitis

Es wurde bei mit Leflunomid behandelten Patienten über Kolitis, einschließlich mikroskopischer Kolitis, berichtet. Bei Patienten unter Behandlung mit Leflunomid, die an chronischem Durchfall ungeklärter Ursache leiden, sollten angemessene Diagnoseverfahren durchgeführt werden.

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 Empfängnisschutz 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 Zentiva enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Interferenz mit der Bestimmung des ionisierten Kalziumspiegels
Bei der Messung des ionisierten Kalziumspiegels können sich unter Behandlung mit Leflunomid und/oder Teriflunomid (dem aktiven Metaboliten von Leflunomid) je nach dem verwendeten Analysator für die Analyse des ionisierten Kalziums (d. h. der Art des Blutgasanalysators) falsch niedrige Werte ergeben. Daher muss die Plausibilität eines beobachteten niedrigen ionisierten Kalziumspiegels bei Patienten unter Leflunomid oder Teriflunomid hinterfragt werden. Werden die Messungen angezweifelt, so wird empfohlen, den Gesamtalbumin-adjustierten Kalziumspiegel im Serum zu bestimmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Bei kurz zurückliegender oder gleichzeitiger Gabe hepato- oder hämatotoxischer Arzneimittel sowie bei Einnahme solcher Arzneimittel nach einer Leflunomid-Therapie 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.

Methotrexat

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 Anwendung 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.

Impfungen

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

Warfarin und andere Cumarin-Antikoagulanzien

Bei gleichzeitiger Gabe von Leflunomid und Warfarin wurde über Fälle von verlängerter Prothrombin-Zeit berichtet. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung mit Warfarin wurde mit A771726 in einer klinisch-pharmakologischen Studie beobachtet (siehe unten). Deshalb wird bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin oder einem anderen Cumarin-Antikoagulans eine engmaschige Überwachung der International Normalized Ratio (INR) empfohlen.

NSAR/Kortikosteroide

Patienten, die bereits nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und/oder Kortikosteroide anwenden, dürfen die Anwendung auch während der Therapie mit Leflunomid fortsetzen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Leflunomid:

Colestyramin oder Aktivkohle

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.

CYP450-Inhibitoren und -Induktoren

In-vitro-Inhibitionsstudien an menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Cytochrom-P450-(CYP-)1A2, -2C19 und -3A4 an der Verstoffwechselung von Leflunomid beteiligt sind. In einer *In-vivo*-Untersuchung mit Leflunomid und Cimetidin (nicht spezifischer, schwacher Cytochrom-P450-[CYP-]Inhibitor) konnte keine signifikante Auswirkung auf die A771726-Exposition gezeigt werden. Nach Anwendung einer Einzeldosis Leflunomid bei Probanden, die Mehrfachdosen Rifampicin (nicht spezifischer Cytochrom-P450-Induktor) erhielten, waren die A771726-Spitzenspiegel um etwa 40 % erhöht, während sich die AUC nicht deutlich änderte. Der Mechanismus dieses Effekts ist unklar.

Wirkung von Leflunomid auf andere Arzneimittel:

Orale Kontrazeptiva

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. Eine pharmakokinetische Interaktion von oralen Kontrazeptiva mit A771726 wurde beobachtet (siehe unten).

Die folgenden pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionsstudien wurden mit A771726 (aktiver Hauptmetabolit von Leflunomid) durchgeführt. Da ähnliche Arzneimittel-Wechselwirkungen für Leflunomid in den empfohlenen Dosierungen nicht ausgeschlossen werden können, sollten die folgenden Studienergebnisse und Empfehlungen bei Patienten, die mit Leflunomid behandelt werden, berücksichtigt werden:

Wirkung auf Repaglinid (CYP2C8-Substrat)
Es gab einen Anstieg der mittleren Repaglinid C_{max} und AUC (1,7- bzw. 2,4fach) nach wiederholter Gabe von A771726, was darauf hindeutet, dass A771726 *in vivo* ein Inhibitor von CYP2C8 ist. Daher wird die Überwachung von Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die durch CYP2C8 metabolisiert werden, wie Repaglinid, Paclitaxel, Pioglitazon oder Rosiglitazon, empfohlen, da sie eine höhere Exposition haben können.

Wirkung auf Koffein (CYP1A2-Substrat)
Wiederholte Gaben von A771726 verringerten die mittlere C_{max} und AUC von Koffein (CYP1A2-Substrat) um 18 % bzw. 55 %, was darauf hindeutet, dass A771726 *in vivo* ein schwacher Induktor von CYP1A2 sein könnte. Deshalb sollten Arzneimittel, die durch CYP1A2 metabolisiert werden (wie Duloxetin, Alosetron, Theophyllin und Tizanidin), mit Vorsicht während der Behandlung angewendet werden, da ihre Wirksamkeit verringert werden könnte.

Wirkung auf Organische-Anionen-Transporter-3(OAT-3)-Substrate
Es gab einen Anstieg der mittleren Cefaclor C_{max} und AUC (1,43- bzw. 1,54fach) nach wiederholter Gabe von A771726, was darauf hindeutet, dass A771726 *in vivo* ein Inhibitor der OAT-3 ist. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung mit OAT3-Substraten, wie Cefaclor, Benzylpenicillin, Ciprofloxacin, Indometacin, Ketoprofen, Furosemid, Cimetidin, Methotrexat, Zidovudin, Vorsicht geboten.

Wirkung auf BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) und/oder Organische-Anionen-Transport-Polypeptid B1 und B3 (OATP1B1/B3)-Substrate
Es gab einen Anstieg der mittleren Rosuvastatin C_{max} und AUC (2,65- bzw. 2,51fach) nach wiederholter Gabe von A771726. Jedoch gibt es keine offensichtliche Auswirkung dieser Erhöhung der Plasma-Rosuvastatin-Exposition auf die HMG-CoA-Reduktase-Aktivität. Bei gleichzeitiger Gabe sollte die Dosis von Rosuvastatin einmal täglich 10 mg nicht überschreiten. Für andere Substrate von BCRP (z. B. Methotrexat, Topotecan, Sulfasalazin, Daunorubicin, Doxorubicin) und der OATP-Familie, besonders HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z. B. Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Methotrexat, Nateglinid, Repaglinid, Rifampicin), sollte die gleichzeitige Anwendung auch mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer übermäßigen Belastung durch die Arzneimittel überwacht und die Reduktion der Dosis dieser Arzneimittel sollte in Betracht gezogen werden.

Wirkung auf orales Kontrazeptivum (0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel)
Es gab einen Anstieg der mittleren Ethinylestradiol C_{max} und AUC_{0-24} (1,58- bzw. 1,54fach) und Levonorgestrel C_{max} und AUC_{0-24} (1,33- bzw. 1,41fach) nach wiederholter Gabe von A771726. Während für diese Wechselwirkung kein nachteiliger Einfluss auf die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva erwartet wird, sollte der Typ der oralen kontrazeptiven Behandlung beachtet werden.

Wirkung auf Warfarin (CYP2C9-Substrat)
Wiederholte Gaben von A771726 hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin, was darauf hinweist, dass A771726 kein Inhibitor oder Induktor von CYP2C9 ist. Allerdings wurde eine 25%ige Abnahme des International Normalized Ratio (INR)-Peaks beobachtet, wenn A771726 gleichzeitig mit Warfarin angewendet wird, verglichen mit Warfarin allein. Deshalb wird bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin eine engmaschige Überwachung der INR empfohlen.

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 Zentiva ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 2 Jahre (siehe „Wartezeit“ weiter unten) bzw. bis zu 11 Tage (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 Leflunomid-Therapie:

- 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 Empfängnisschutz 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 Empfängnisschutz 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.

Fertilität

Ergebnisse von Fertilitätsstudien am Tier haben keinen Einfluss auf die männliche und weibliche Fertilität gezeigt, es wurden aber unerwünschte Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane in Toxizitätsuntersuchungen mit wiederholter Gabe beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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 kein Fahrzeug führen 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 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 (einschließlich 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.
Nicht bekannt: pulmonale Hypertonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Kolitis, einschließlich mikroskopischer Kolitis, wie etwa lymphozytäre Kolitis oder kollagene Kolitis, 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, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Hautulkus.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 Gabe 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 Gabe 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: Selektive Immunsuppressiva,
ATC-Code: L04AK01.

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 betrugen 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 betrugen 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 betrugen 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 zwischen Leflunomid und Sulfasalazin (Studie MN301) zu sehen. 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) ≥ 30 % (p = 0,02) ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Response-Raten zugunsten von Methotrexat. Bei Patienten, die auf die Therapie ansprachen, blieb 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.

Psoriasis-Arthritis
Die Wirksamkeit von Leflunomid wurde in einer kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie 3L01 nachgewiesen, bei der 188 Patienten mit Psoriasis-Arthritis mit 20 mg/Tag behandelt wurden. Die Behandlungsdauer betrug 6 Monate.

20 mg/Tag Leflunomid war hinsichtlich der Reduzierung der arthritischen Symptome bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis signifikant wirksamer als Placebo: Die PsARC-(Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria-)Response-Raten betrugen nach 6 Monaten 59 % in der Leflunomid-Gruppe und 29,7 % in der Placebo-Gruppe (p < 0,0001). Die Wirkung von Leflunomid auf die Verbesserung der funktionsbezogenen Lebensqualität und die Reduzierung von Hautläsionen war mäßig.

Studien nach der Markteinführung
Eine randomisierte Studie untersuchte die klinische Wirksamkeit mittels Responder-Rate 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; Spitzenplasmaspiegel 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 Verstoffwechselung von A771726 werden nicht von einem einzelnen Enzym gesteuert und wurden in zellulären Mikrosomen- und Zytosolfraktionen 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-Fraktionen) 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:
Maisstärke
Povidon (E 1201)
Crospovidon (E 1202)
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)
Lactose-Monohydrat

Filmüberzug:
Talkum (E 553b)
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 8000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung: In der Originalverpackung aufbewahren.
Flasche: Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung: Aluminium/Aluminium-Blisterpackung. Packungsgrößen: 30 und 100 Filmtabletten.

Flasche: 100-ml-Weithalsflasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Schraubverschluss mit integriertem Trockenmitteleinsatz, enthält entweder 30 oder 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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/09/604/001-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Januar 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19 November 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Zentiva 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 20 mg Leflunomid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
1 Tablette enthält 72 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelbliche bis ockerfarbige, dreieckige Filmtablette mit ZBO auf einer Seite aufgedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ [DMARD]) zur Behandlung von Erwachsenen mit:
- aktiver rheumatoider Arthritis,
- aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica).

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 und Art der Anwendung

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

- Bei Psoriasis-Arthritis: Die Behandlung mit Leflunomid wird mit einer Aufsättigungsdosis von 100 mg einmal täglich über 3 Tage begonnen.
  Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 20 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1).

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.

Kinder und Jugendliche
Leflunomid Zentiva sollte bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit und Sicherheit bei juveniler rheumatoider Arthritis (JRA) nicht erwiesen sind (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Leflunomid Zentiva Tabletten sind zum Einnehmen. Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Das Ausmaß der Resorption von Leflunomid wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit (insbesondere wenn Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme auftraten) gegen den Wirkstoff, gegen den aktiven Hauptmetaboliten Teriflunomid 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 oder die Psoriasis-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 Empfängnisschutz 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 Anwendung 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 Arzneimittel angewendet. 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 es müssen 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 Zentiva 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 Zentiva 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-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 Anwendung von Leflunomid mit einem weiteren DMARD (z. B. Methotrexat) nicht empfehlenswert.

Die gleichzeitige Anwendung von Teriflunomid mit Leflunomid wird nicht empfohlen, da Leflunomid die Muttersubstanz von Teriflunomid ist.

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 und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet. Sobald Haut- und/oder Schleimhautreaktionen beobachtet werden, die diese schwerwiegenden Reaktionen vermuten lassen, müssen Leflunomid Zentiva 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.

Während der Behandlung mit Leflunomid können bei Patienten Hautulzera auftreten. Wenn das Vorliegen eines Leflunomid-assoziierten Hautulkus vermutet wird, oder wenn Hautulzera trotz angemessener Behandlung bestehen bleiben, sollten das Absetzen von Leflunomid und ein komplettes Auswaschverfahren in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung, die Behandlung mit Leflunomid nach dem Auftreten von Hautulzera wiederaufzunehmen, sollte auf der klinischen Beurteilung einer ausreichenden Wundheilung basieren.

Bei Patienten kann es während der Therapie mit Leflunomid zu einer Beeinträchtigung der Wundheilung nach einer Operation kommen. Basierend auf einer individuellen Beurteilung kann in Betracht gezogen werden, die Behandlung mit Leflunomid während der perioperativen Phase zu unterbrechen und ein Washout-Verfahren wie unten beschrieben durchzuführen. Im Falle einer Unterbrechung sollte die Entscheidung zur Wiederaufnahme von Leflunomid auf der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung basieren.

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.

Vor Beginn der Behandlung sollten alle Patienten hinsichtlich einer aktiven und inaktiven („latenten“) Tuberkulose gemäß den lokalen Empfehlungen untersucht werden. Dies kann eine Anamnese, möglichen vorangegangenen Kontakt zu Tuberkulose und/oder geeignetes Screening wie Lungenröntgen, Tuberkulintest und/oder Interferon-Gamma-Freisetzungstest, soweit zutreffend, umfassen. Verordnende Ärzte sollen auf das Risiko der falsch-negativen Tuberkulin-Hauttest-Ergebnisse hingewiesen werden, vor allem bei Patienten, die schwerkrank oder immunsupprimiert sind. Patienten mit Tuberkulose in der Vorgeschichte sollten sorgfältig überwacht werden, da die Möglichkeit einer Reaktivierung der Infektion besteht.

Reaktionen der Atemwege

Interstitielle Lungenerkrankung sowie seltene Fälle von pulmonaler Hypertonie wurden während der Behandlung mit Leflunomid berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für ihr Auftreten kann bei Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese erhöht sein. Die interstitielle Lungenerkrankung kann während der Therapie akut auftreten und unter Umständen zum Tode führen. Lungensymptome wie Husten oder Dyspnoe sind gegebenenfalls ein Grund, die Therapie zu unterbrechen und eine entsprechende Untersuchung vorzunehmen.

Periphere Neuropathie

Bei Patienten, die mit Leflunomid Zentiva behandelt wurden, sind Fälle von peripherer Neuropathie berichtet worden. Die meisten Patienten besserten sich nach dem Absetzen von Leflunomid Zentiva, 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 Zentiva eine periphere Neuropathie entwickeln, sollten ein Absetzen der Leflunomid-Zentiva-Therapie und Auswaschmaßnahmen in Erwägung gezogen werden.

Kolitis

Es wurde bei mit Leflunomid behandelten Patienten über Kolitis, einschließlich mikroskopischer Kolitis, berichtet. Bei Patienten unter Behandlung mit Leflunomid, die an chronischem Durchfall ungeklärter Ursache leiden, sollten angemessene Diagnoseverfahren durchgeführt werden.

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 Empfängnisschutz 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 Zentiva enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Interferenz mit der Bestimmung des ionisierten Kalziumspiegels
Bei der Messung des ionisierten Kalziumspiegels können sich unter Behandlung mit Leflunomid und/oder Teriflunomid (dem aktiven Metaboliten von Leflunomid) je nach dem verwendeten Analysator für die Analyse des ionisierten Kalziums (d. h. der Art des Blutgasanalysators) falsch niedrige Werte ergeben. Daher muss die Plausibilität eines beobachteten niedrigen ionisierten Kalziumspiegels bei Patienten unter Leflunomid oder Teriflunomid hinterfragt werden. Werden die Messungen angezweifelt, so wird empfohlen, den Gesamtalbumin-adjustierten Kalziumspiegel im Serum zu bestimmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Bei kurz zurückliegender oder gleichzeitiger Gabe hepato- oder hämatotoxischer Arzneimittel sowie bei Einnahme solcher Arzneimittel nach einer Leflunomid-Therapie 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.

Methotrexat

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 Anwendung 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.

Impfungen

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

Warfarin und andere Cumarin-Antikoagulanzien

Bei gleichzeitiger Gabe von Leflunomid und Warfarin wurde über Fälle von verlängerter Prothrombin-Zeit berichtet. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung mit Warfarin wurde mit A771726 in einer klinisch-pharmakologischen Studie beobachtet (siehe unten). Deshalb wird bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin oder einem anderen Cumarin-Antikoagulans eine engmaschige Überwachung der International Normalized Ratio (INR) empfohlen.

NSAR/Kortikosteroide

Patienten, die bereits nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und/oder Kortikosteroide anwenden, dürfen die Anwendung auch während der Therapie mit Leflunomid fortsetzen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Leflunomid:

Colestyramin oder Aktivkohle

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.

CYP450-Inhibitoren und -Induktoren

In-vitro-Inhibitionsstudien an menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Cytochrom-P450--(CYP-)1A2, -2C19 und -3A4 an der Verstoffwechselung von Leflunomid beteiligt sind. In einer *In-vivo*-Untersuchung mit Leflunomid und Cimetidin (nicht spezifischer, schwacher Cytochrom-P450-[CYP-]Inhibitor) konnte keine signifikante Auswirkung auf die A771726-Exposition gezeigt werden. Nach Anwendung einer Einzeldosis Leflunomid bei Probanden, die Mehrfachdosen Rifampicin (nicht spezifischer Cytochrom-P450-Induktor) erhielten, waren die A771726-Spitzenspiegel um etwa 40 % erhöht, während sich die AUC nicht deutlich änderte. Der Mechanismus dieses Effekts ist unklar.

Wirkung von Leflunomid auf andere Arzneimittel:

Orale Kontrazeptiva

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. Eine pharmakokinetische Interaktion von oralen Kontrazeptiva mit A771726 wurde beobachtet (siehe unten).

Die folgenden pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionsstudien wurden mit A771726 (aktiver Hauptmetabolit von Leflunomid) durchgeführt. Da ähnliche Arzneimittel-Wechselwirkungen für Leflunomid in den empfohlenen Dosierungen nicht ausgeschlossen werden können, sollten die folgenden Studienergebnisse und Empfehlungen bei Patienten, die mit Leflunomid behandelt werden, berücksichtigt werden:

Wirkung auf Repaglinid (CYP2C8-Substrat)
Es gab einen Anstieg der mittleren Repaglinid C_{max} und AUC (1,7- bzw. 2,4fach) nach wiederholter Gabe von A771726, was darauf hindeutet, dass A771726 *in vivo* ein Inhibitor von CYP2C8 ist. Daher wird die Überwachung von Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die durch CYP2C8 metabolisiert werden, wie Repaglinid, Paclitaxel, Pioglitazon oder Rosiglitazon, empfohlen, da sie eine höhere Exposition haben können.

Wirkung auf Koffein (CYP1A2-Substrat)
Wiederholte Gaben von A771726 verringerten die mittlere C_{max} und AUC von Koffein (CYP1A2-Substrat) um 18 % bzw. 55 %, was darauf hindeutet, dass A771726 *in vivo* ein schwacher Induktor von CYP1A2 sein könnte. Deshalb sollten Arzneimittel, die durch CYP1A2 metabolisiert werden (wie Duloxetin, Alosetron, Theophyllin und Tizanidin), mit Vorsicht während der Behandlung angewendet werden, da ihre Wirksamkeit verringert werden könnte.

Wirkung auf Organische-Anionen-Transporter-3(OAT-3)-Substrate
Es gab einen Anstieg der mittleren Cefaclor C_{max} und AUC (1,43- bzw. 1,54fach) nach wiederholter Gabe von A771726, was darauf hindeutet, dass A771726 *in vivo* ein Inhibitor der OAT-3 ist. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung mit OAT3-Substraten, wie Cefaclor, Benzylpenicillin, Ciprofloxacin, Indometacin, Ketoprofen, Furosemid, Cimetidin, Methotrexat, Zidovudin, Vorsicht geboten.

Wirkung auf BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) und/oder Organische-Anionen-Transport-Polypeptid B1 und B3 (OATP1B1/B3)-Substrate
Es gab einen Anstieg der mittleren Rosuvastatin C_{max} und AUC (2,65- bzw. 2,51fach) nach wiederholter Gabe von A771726. Jedoch gibt es keine offensichtliche Auswirkung dieser Erhöhung der Plasma-Rosuvastatin-Exposition auf die HMG-CoA-Reduktase-Aktivität. Bei gleichzeitiger Gabe sollte die Dosis von Rosuvastatin einmal täglich 10 mg nicht überschreiten. Für andere Substrate von BCRP (z. B. Methotrexat, Topotecan, Sulfasalazin, Daunorubicin, Doxorubicin) und der OATP-Familie, besonders HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z. B. Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Methotrexat, Nateglinid, Repaglinid, Rifampicin), sollte die gleichzeitige Anwendung auch mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer übermäßigen

Belastung durch die Arzneimittel überwacht und die Reduktion der Dosis dieser Arzneimittel sollte in Betracht gezogen werden.

Wirkung auf orales Kontrazeptivum (0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel)
Es gab einen Anstieg der mittleren Ethinylestradiol C_{max} und AUC_{0-24} (1,58- bzw. 1,54fach) und Levonorgestrel C_{max} und AUC_{0-24} (1,33- bzw. 1,41fach) nach wiederholter Gabe von A771726. Während für diese Wechselwirkung kein nachteiliger Einfluss auf die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva erwartet wird, sollte der Typ der oralen kontrazeptiven Behandlung beachtet werden.

Wirkung auf Warfarin (CYP2C9-Substrat)
Wiederholte Gaben von A771726 hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin, was darauf hinweist, dass A771726 kein Inhibitor oder Induktor von CYP2C9 ist. Allerdings wurde eine 25%ige Abnahme des International Normalized Ratio (INR)-Peaks beobachtet, wenn A771726 gleichzeitig mit Warfarin angewendet wird, verglichen mit Warfarin allein. Deshalb wird bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin eine engmaschige Überwachung der INR empfohlen.

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 Zentiva ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 2 Jahre (siehe „Wartezeit“ weiter unten) bzw. bis zu 11 Tage (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 Leflunomid-Therapie:

- 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 Empfängnisschutz 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 Empfängnisschutz 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.

Fertilität

Ergebnisse von Fertilitätsstudien am Tier haben keinen Einfluss auf die männliche und weibliche Fertilität gezeigt, es wurden aber unerwünschte Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane in Toxizitätsuntersuchungen mit wiederholter Gabe beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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 kein Fahrzeug führen 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 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 (einschließlich 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.
Nicht bekannt: pulmonale Hypertonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Kolitis, einschließlich mikroskopischer Kolitis, wie etwa lymphozytäre Kolitis oder kollagene Kolitis, 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, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Hautulkus.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 Gabe 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 Gabe 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: Selektive Immunsuppressiva,
ATC-Code: L04AK01.

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 betrugen 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 betrugen 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 betrugen 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 zwischen Leflunomid und Sulfasalazin (Studie MN301) zu sehen. 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) ≥ 30 % (p = 0,02) ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Response-Raten zugunsten von Methotrexat. Bei Patienten, die auf die Therapie ansprachen, blieb 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.

Psoriasis-Arthritis
Die Wirksamkeit von Leflunomid wurde in einer kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie 3L01 nachgewiesen, bei der 188 Patienten mit Psoriasis-Arthritis mit 20 mg/Tag behandelt wurden. Die Behandlungsdauer betrug 6 Monate.

20 mg/Tag Leflunomid war hinsichtlich der Reduzierung der arthritischen Symptome bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis signifikant wirksamer als Placebo: Die PsARC-(Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria-)Response-Raten betrugen nach 6 Monaten 59 % in der Leflunomid-Gruppe und 29,7 % in der Placebo-Gruppe (p < 0,0001). Die Wirkung von Leflunomid auf die Verbesserung der funktionsbezogenen Lebensqualität und die Reduzierung von Hautläsionen war mäßig.

Studien nach der Markteinführung
Eine randomisierte Studie untersuchte die klinische Wirksamkeit mittels Responder-Rate 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; Spitzenplasmaspiegel 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 Verstoffwechselung von A771726 werden nicht von einem einzelnen Enzym gesteuert und wurden in zellulären Mikrosomen- und Zytosolfraktionen 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-Fraktionen) 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:
Maisstärke
Povidon (E 1201)
Crospovidon (E 1202)
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)
Lactose-Monohydrat

Filmüberzug:
Talkum (E 553b)
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 8000
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung:	In der Originalverpackung aufbewahren.
Flasche:	Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung:	Aluminium/Aluminium-Blisterpackung. Packungsgrößen: 30 und 100 Filmtabletten.
Flasche:	100-ml-Weithalsflasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Schraubverschluss mit integriertem Trockenmitteleinsatz, enthält entweder 30, 50 oder 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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/09/604/005-009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Januar 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19 November 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Zentiva 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 100 mg Leflunomid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
1 Tablette enthält 138,42 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiße bis fast weiße, runde Filmtablette mit ZBP auf einer Seite aufgedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug" [DMARD]) zur Behandlung von Erwachsenen mit:
- aktiver rheumatoider Arthritis,
- aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica).

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 und Art der Anwendung

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

- Bei Psoriasis-Arthritis: Die Behandlung mit Leflunomid wird mit einer Aufsättigungsdosis von 100 mg einmal täglich über 3 Tage begonnen.
  Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 20 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1).

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.

Kinder und Jugendliche
Leflunomid Zentiva sollte bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit und Sicherheit bei juveniler rheumatoider Arthritis (JRA) nicht erwiesen sind (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Leflunomid Zentiva Tabletten sind zum Einnehmen. Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Das Ausmaß der Resorption von Leflunomid wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit (insbesondere wenn Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme auftraten) gegen den Wirkstoff, gegen den aktiven Hauptmetaboliten Teriflunomid 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 oder die Psoriasis-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 Empfängnisschutz 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 Anwendung 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 Arzneimittel angewendet. 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 es müssen 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 Zentiva 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 Zentiva 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-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 Anwendung von Leflunomid mit einem weiteren DMARD (z. B. Methotrexat) nicht empfehlenswert.

Die gleichzeitige Anwendung von Teriflunomid mit Leflunomid wird nicht empfohlen, da Leflunomid die Muttersubstanz von Teriflunomid ist.

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 und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet. Sobald Haut- und/oder Schleimhautreaktionen beobachtet werden, die diese schwerwiegenden Reaktionen vermuten lassen, müssen Leflunomid Zentiva 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.

Während der Behandlung mit Leflunomid können bei Patienten Hautulzera auftreten. Wenn das Vorliegen eines Leflunomid-assoziierten Hautulkus vermutet wird, oder wenn Hautulzera trotz angemessener Behandlung bestehen bleiben, sollten das Absetzen von Leflunomid und ein komplettes Auswaschverfahren in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung, die Behandlung mit Leflunomid nach dem Auftreten von Hautulzera wiederaufzunehmen, sollte auf der klinischen Beurteilung einer ausreichenden Wundheilung basieren.

Bei Patienten kann es während der Therapie mit Leflunomid zu einer Beeinträchtigung der Wundheilung nach einer Operation kommen. Basierend auf einer individuellen Beurteilung kann in Betracht gezogen werden, die Behandlung mit Leflunomid während der perioperativen Phase zu unterbrechen und ein Washout-Verfahren wie unten beschrieben durchzuführen. Im Falle einer Unterbrechung sollte die Entscheidung zur Wiederaufnahme von Leflunomid auf der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung basieren.

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.

Vor Beginn der Behandlung sollten alle Patienten hinsichtlich einer aktiven und inaktiven („latenten“) Tuberkulose gemäß den lokalen Empfehlungen untersucht werden. Dies kann eine Anamnese, möglichen vorangegangenen Kontakt zu Tuberkulose und/oder geeignetes Screening wie Lungenröntgen, Tuberkulintest und/oder Interferon-Gamma-Freisetzungstest, soweit zutreffend, umfassen. Verordnende Ärzte sollen auf das Risiko der falsch-negativen Tuberkulin-Hauttest-Ergebnisse hingewiesen werden, vor allem bei Patienten, die schwerkrank oder immunsupprimiert sind. Patienten mit Tuberkulose in der Vorgeschichte sollten sorgfältig überwacht werden, da die Möglichkeit einer Reaktivierung der Infektion besteht.

Reaktionen der Atemwege

Interstitielle Lungenerkrankung sowie seltene Fälle von pulmonaler Hypertonie wurden während der Behandlung mit Leflunomid berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für ihr Auftreten kann bei Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese erhöht sein. Die interstitielle Lungenerkrankung kann während der Therapie akut auftreten und unter Umständen zum Tode führen. Lungensymptome wie Husten oder Dyspnoe sind gegebenenfalls ein Grund, die Therapie zu unterbrechen und eine entsprechende Untersuchung vorzunehmen.

Periphere Neuropathie

Bei Patienten, die mit Leflunomid Zentiva behandelt wurden, sind Fälle von peripherer Neuropathie berichtet worden. Die meisten Patienten besserten sich nach dem Absetzen von Leflunomid Zentiva, 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 Zentiva eine periphere Neuropathie entwickeln, sollten ein Absetzen der Leflunomid-Zentiva-Therapie und Auswaschmaßnahmen in Erwägung gezogen werden.

Kolitis

Es wurde bei mit Leflunomid behandelten Patienten über Kolitis, einschließlich mikroskopischer Kolitis, berichtet. Bei Patienten unter Behandlung mit Leflunomid, die an chronischem Durchfall ungeklärter Ursache leiden, sollten angemessene Diagnoseverfahren durchgeführt werden.

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 Empfängnisschutz 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 Zentiva enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Interferenz mit der Bestimmung des ionisierten Kalziumspiegels
Bei der Messung des ionisierten Kalziumspiegels können sich unter Behandlung mit Leflunomid und/oder Teriflunomid (dem aktiven Metaboliten von Leflunomid) je nach dem verwendeten Analysator für die Analyse des ionisierten Kalziums (d. h. der Art des Blutgasanalysators) falsch niedrige Werte ergeben. Daher muss die Plausibilität eines beobachteten niedrigen ionisierten Kalziumspiegels bei Patienten unter Leflunomid oder Teriflunomid hinterfragt werden. Werden die Messungen angezweifelt, so wird empfohlen, den Gesamtalbumin-adjustierten Kalziumspiegel im Serum zu bestimmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Bei kurz zurückliegender oder gleichzeitiger Gabe hepato- oder hämatotoxischer Arzneimittel sowie bei Einnahme solcher Arzneimittel nach einer Leflunomid-Therapie 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.

Methotrexat

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 Anwendung 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.

Impfungen

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

Warfarin und andere Cumarin-Antikoagulanzien

Bei gleichzeitiger Gabe von Leflunomid und Warfarin wurde über Fälle von verlängerter Prothrombin-Zeit berichtet. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung mit Warfarin wurde mit A771726 in einer klinisch-pharmakologischen Studie beobachtet (siehe unten). Deshalb wird bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin oder einem anderen Cumarin-Antikoagulans eine engmaschige Überwachung der International Normalized Ratio (INR) empfohlen.

NSAR/Kortikosteroide

Patienten, die bereits nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) und/oder Kortikosteroide anwenden, dürfen die Anwendung auch während der Therapie mit Leflunomid fortsetzen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Leflunomid:

Colestyramin oder Aktivkohle

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.

CYP450-Inhibitoren und -Induktoren

In-vitro-Inhibitionsstudien an menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Cytochrom-P450-(CYP-)1A2, -2C19 und -3A4 an der Verstoffwechselung von Leflunomid beteiligt sind. In einer *In-vivo*-Untersuchung mit Leflunomid und Cimetidin (nicht spezifischer, schwacher Cytochrom-P450-[CYP-]Inhibitor) konnte keine signifikante Auswirkung auf die A771726-Exposition gezeigt werden. Nach Anwendung einer Einzeldosis Leflunomid bei Probanden, die Mehrfachdosen Rifampicin (nicht spezifischer Cytochrom-P450-Induktor) erhielten, waren die A771726-Spitzenspiegel um etwa 40 % erhöht, während sich die AUC nicht deutlich änderte. Der Mechanismus dieses Effekts ist unklar.

Wirkung von Leflunomid auf andere Arzneimittel:

Orale Kontrazeptiva

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. Eine pharmakokinetische Interaktion von oralen Kontrazeptiva mit A771726 wurde beobachtet (siehe unten).

Die folgenden pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionsstudien wurden mit A771726 (aktiver Hauptmetabolit von Leflunomid) durchgeführt. Da ähnliche Arzneimittel-Wechselwirkungen für Leflunomid in den empfohlenen Dosierungen nicht ausgeschlossen werden können, sollten die folgenden Studienergebnisse und Empfehlungen bei Patienten, die mit Leflunomid behandelt werden, berücksichtigt werden:

Wirkung auf Repaglinid (CYP2C8-Substrat)
Es gab einen Anstieg der mittleren Repaglinid C_{max} und AUC (1,7- bzw. 2,4fach) nach wiederholter Gabe von A771726, was darauf hindeutet, dass A771726 *in vivo* ein Inhibitor von CYP2C8 ist. Daher wird die Überwachung von Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die durch CYP2C8 metabolisiert werden, wie Repaglinid, Paclitaxel, Pioglitazon oder Rosiglitazon, empfohlen, da sie eine höhere Exposition haben können.

Wirkung auf Koffein (CYP1A2-Substrat)
Wiederholte Gaben von A771726 verringerten die mittlere C_{max} und AUC von Koffein (CYP1A2-Substrat) um 18 % bzw. 55 %, was darauf hindeutet, dass A771726 *in vivo* ein schwacher Induktor von CYP1A2 sein könnte. Deshalb sollten Arzneimittel, die durch CYP1A2 metabolisiert werden (wie Duloxetin, Alosetron, Theophyllin und Tizanidin), mit Vorsicht während der Behandlung angewendet werden, da ihre Wirksamkeit verringert werden könnte.

Wirkung auf Organische-Anionen-Transporter-3(OAT-3)-Substrate
Es gab einen Anstieg der mittleren Cefaclor C_{max} und AUC (1,43- bzw. 1,54fach) nach wiederholter Gabe von A771726, was darauf hindeutet, dass A771726 *in vivo* ein Inhibitor der OAT-3 ist. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung mit OAT3-Substraten, wie Cefaclor, Benzylpenicillin, Ciprofloxacin, Indometacin, Ketoprofen, Furosemid, Cimetidin, Methotrexat, Zidovudin, Vorsicht geboten.

Wirkung auf BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) und/oder Organische-Anionen-Transport-Polypeptid B1 und B3 (OATP1B1/B3)-Substrate
Es gab einen Anstieg der mittleren Rosuvastatin C_{max} und AUC (2,65- bzw. 2,51fach) nach wiederholter Gabe von A771726. Jedoch gibt es keine offensichtliche Auswirkung dieser Erhöhung der Plasma-Rosuvastatin-Exposition auf die HMG-CoA-Reduktase-Aktivität. Bei gleichzeitiger Gabe sollte die Dosis von Rosuvastatin einmal täglich 10 mg nicht überschreiten. Für andere Substrate von BCRP (z. B. Methotrexat, Topotecan, Sulfasalazin, Daunorubicin, Doxorubicin) und der OATP-Familie, besonders HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z. B. Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Methotrexat, Nateglinid, Repaglinid, Rifampicin), sollte die gleichzeitige Anwendung auch mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer übermäßigen Belastung durch die Arzneimittel überwacht und die Reduktion der Dosis dieser Arzneimittel sollte in Betracht gezogen werden.

Wirkung auf orales Kontrazeptivum (0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel)
Es gab einen Anstieg der mittleren Ethinylestradiol C_{max} und AUC_{0-24} (1,58- bzw. 1,54fach) und Levonorgestrel C_{max} und AUC_{0-24} (1,33- bzw. 1,41fach) nach wiederholter Gabe von A771726. Während für diese Wechselwirkung kein nachteiliger Einfluss auf die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva erwartet wird, sollte der Typ der oralen kontrazeptiven Behandlung beachtet werden.

Wirkung auf Warfarin (CYP2C9-Substrat)
Wiederholte Gaben von A771726 hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin, was darauf hinweist, dass A771726 kein Inhibitor oder Induktor von CYP2C9 ist. Allerdings wurde eine 25%ige Abnahme des International Normalized Ratio (INR)-Peaks beobachtet, wenn A771726 gleichzeitig mit Warfarin angewendet wird, verglichen mit Warfarin allein. Deshalb wird bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin eine engmaschige Überwachung der INR empfohlen.

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 Zentiva ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 2 Jahre (siehe „Wartezeit“ weiter unten) bzw. bis zu 11 Tage (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 Leflunomid-Therapie:

- 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 Empfängnisschutz 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 Empfängnisschutz 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.

Fertilität

Ergebnisse von Fertilitätsstudien am Tier haben keinen Einfluss auf die männliche und weibliche Fertilität gezeigt, es wurden aber unerwünschte Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane in Toxizitätsuntersuchungen mit wiederholter Gabe beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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 kein Fahrzeug führen 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 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 (einschließlich 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.
Nicht bekannt: pulmonale Hypertonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Kolitis, einschließlich mikroskopischer Kolitis, wie etwa lymphozytäre Kolitis oder kollagene Kolitis, 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, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Hautulkus.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 Gabe 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 Gabe 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: Selektive Immunsuppressiva,
ATC-Code: L04AK01.

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 betrugen 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 betrugen 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 betrugen 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 zwischen Leflunomid und Sulfasalazin (Studie MN301) zu sehen. 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) ≥ 30 % (p = 0,02) ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Response-Raten zugunsten von Methotrexat. Bei Patienten, die auf die Therapie ansprachen, blieb 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.

Psoriasis-Arthritis
Die Wirksamkeit von Leflunomid wurde in einer kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie 3L01 nachgewiesen, bei der 188 Patienten mit Psoriasis-Arthritis mit 20 mg/Tag behandelt wurden. Die Behandlungsdauer betrug 6 Monate.

20 mg/Tag Leflunomid war hinsichtlich der Reduzierung der arthritischen Symptome bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis signifikant wirksamer als Placebo: Die PsARC-(Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria-)Response-Raten betrugen nach 6 Monaten 59 % in der Leflunomid-Gruppe und 29,7 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$). Die Wirkung von Leflunomid auf die Verbesserung der funktionsbezogenen Lebensqualität und die Reduzierung von Hautläsionen war mäßig.

Studien nach der Markteinführung
Eine randomisierte Studie untersuchte die klinische Wirksamkeit mittels Responder-Rate 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.

<u>Resorption</u>

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; Spitzenplasmaspiegel 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 Verstoffwechselung von A771726 werden nicht von einem einzelnen Enzym gesteuert und wurden in zellulären Mikrosomen- und Zytosolfraktionen 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-Fraktionen) 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:
Maisstärke
Povidon (E 1201)
Crospovidon (E 1202)
Talkum (E 553b)
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)
Lactose-Monohydrat

Filmüberzug:
Talkum (E 553b)
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 8000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung. Packungsgröße: 3 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/09/604/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Januar 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19 November 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

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

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Leflunomid Zentiva 100 mg Filmtabletten

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Frankreich

Leflunomid Zentiva 10 mg, 20 mg Filmtabletten

LABORMED- PHARMA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 44B, sector 3
032266 Bukarest,
Rumänien

ZENTIVA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 50, sector 3
032266 Bukarest,
Rumänien

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).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) soll sicherstellen, dass allen Ärzten, die voraussichtlich Leflunomid Zentiva 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 Leflunomid-Plasmaspiegel 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 Leflunomid-Plasmaspiegeln 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 Leflunomid-Therapie verbunden sind, und über entsprechende Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung des Arzneimittels notwendig ist.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG FÜR BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Zentiva 10 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 10 mg Leflunomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tschechische Republik

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/604/003 30 Filmtabletten
EU/1/09/604/004 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Leflunomid Zentiva 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Zentiva 10 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva k.s.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG FÜR FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Zentiva 10 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 10 mg Leflunomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tschechische Republik

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/604/001 30 Filmtabletten
EU/1/09/604/002 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Leflunomid Zentiva 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT FÜR FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Zentiva 10 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. WIRKSTOFF(E)

1 Tablette enthält 10 mg Leflunomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva k.s.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/604/001 30 Filmtabletten
EU/1/09/604/002 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG FÜR BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Zentiva 20 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 20 mg Leflunomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZU UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tschechische Republik

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/604/008 30 Filmtabletten
EU/1/09/604/009 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Leflunomid Zentiva 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Zentiva 20 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva k.s.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG FÜR FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Zentiva 20 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 20 mg Leflunomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tschechische Republik

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/604/005 30 Filmtabletten
EU/1/09/604/006 50 Filmtabletten
EU/1/09/604/007 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Leflunomid Zentiva 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT FÜR FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Zentiva 20 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. WIRKSTOFF(E)

1 Tablette enthält 20 mg Leflunomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva k.s.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/604/005 30 Filmtabletten
EU/1/09/604/006 50 Filmtabletten
EU/1/09/604/007 100 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG FÜR BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Zentiva 100 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 100 mg Leflunomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

3 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tschechische Republik

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/604/010 3 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Leflunomid Zentiva 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid Zentiva 100 mg Filmtabletten
Leflunomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zentiva k.s.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Leflunomid Zentiva 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. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

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

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

Leflunomid Zentiva wird angewendet, um Erwachsene mit aktiver rheumatoider Arthritis oder mit aktiver Psoriasis-Arthritis zu behandeln.

Zu den Symptomen der rheumatoiden Arthritis zählen Entzündungen der Gelenke, Schwellungen, Bewegungsstörungen und Schmerzen. Weitere Krankheitserscheinungen betreffen den ganzen Körper; hierzu zählen Appetitlosigkeit, Fieber, Kraftlosigkeit und Anämie (Mangel an roten Blutkörperchen).

Zu den Symptomen der aktiven Psoriasis-Arthritis zählen Entzündungen der Gelenke, Schwellungen, Bewegungsstörungen, Schmerzen und rote, schuppige Hautflecken (Hautläsionen).

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

Leflunomid Zentiva darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie jemals **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 dieses Arzneimittels reagiert haben, oder wenn Sie allergisch gegen Teriflunomid (angewendet zur Behandlung der Multiplen Sklerose) sind,
- wenn Sie irgendwelche **Leberbeschwerden** haben,
- wenn Sie ein mittleres bis schweres **Nierenleiden** haben,
- wenn Sie eine stark erniedrigte **Eiweißmenge im Blut** (Hypoproteinämie) haben,
- wenn Sie irgendwelche Probleme haben, die Ihr **Immunsystem** beeinflussen (z. B. Aids),
- wenn Sie irgendwelche 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,
- wenn Sie an einer **schweren Infektion** leiden,

- wenn Sie **schwanger** sind, vermuten, schwanger zu sein, oder stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Leflunomid Zentiva einnehmen,
- wenn Sie in der Vergangenheit einmal an einer **Lungenentzündung** (interstitielle Lungenerkrankung) gelitten haben.
- wenn Sie in der Vergangenheit einmal eine **Tuberkulose** hatten oder wenn Sie in engen Kontakt mit jemandem, der Tuberkulose hat oder hatte, gekommen sind. Ihr Arzt kann Tests durchführen, um herauszufinden, ob Sie Tuberkulose haben.
- wenn Sie **männlich** sind und ein Kind zeugen möchten. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Leflunomid Zentiva in die Samenflüssigkeit übergeht, soll während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva ein zuverlässiger Empfängnisschutz angewendet werden. Männer, die ein Kind zeugen möchten, sollten mit ihrem Arzt sprechen, der ihnen empfehlen kann, die Einnahme von Leflunomid Zentiva zu beenden und bestimmte Arzneimittel einzunehmen, um Leflunomid Zentiva schnell und ausreichend aus dem Körper auszuscheiden. Sie sollten dann Ihr Blut untersuchen lassen, um sicherzugehen, dass Leflunomid Zentiva ausreichend aus dem Körper ausgeschieden wurde. Danach sollten Sie eine Wartezeit von mindestens 3 weiteren Monaten einhalten, bevor Sie versuchen, ein Kind zu zeugen.
- wenn bei Ihnen ein bestimmter Bluttest (Kalziumspiegel) geplant ist. Es können falsch niedrige Kalziumspiegel festgestellt werden.
- wenn Sie sich einer größeren Operation unterziehen werden oder kürzlich eine größere Operation hatten oder wenn Sie nach einer Operation eine noch nicht verheilte Wunde haben. Leflunomid Zentiva kann die Wundheilung beeinträchtigen.

Leflunomid Zentiva kann gelegentlich zu Problemen mit Ihrem Blut, Ihrer Leber, Lunge oder den Nerven in Ihren Armen und Beinen führen. Es kann auch einige schwere allergische Reaktionen (einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]) hervorrufen oder die Gefahr einer schweren Infektion erhöhen. Für weitere Informationen hierzu lesen Sie bitte Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

DRESS äußert sich zunächst mit grippeähnlichen Symptomen und Hautausschlag im Gesicht, dann mit einem sich ausbreitenden Hautausschlag und erhöhter Temperatur, erhöhten Leberenzymwerten in Blutuntersuchungen, Zunahme einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen (Eosinophilie) und vergrößerten Lymphknoten.

Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva regelmäßig **Blutuntersuchungen** vornehmen, um die Blutkörperchen und die Leber zu überprüfen. Ihr Arzt wird auch regelmäßig Ihren Blutdruck messen, da die Einnahme von Leflunomid Zentiva zu einer Blutdruckerhöhung führen kann.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an ungeklärtem chronischem Durchfall leiden. Ihr Arzt führt eventuell zusätzliche Untersuchungen für eine Differenzialdiagnose durch.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn sich bei Ihnen während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva ein Hautgeschwür bildet (siehe auch Abschnitt 4.).

Kinder und Jugendliche
Die Einnahme von Leflunomid Zentiva wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von Leflunomid Zentiva zusammen mit anderen Arzneimitteln
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 schließt auch Arzneimittel ein, die ohne ärztliche Verschreibung erhältlich sind.

Dies ist besonders wichtig, wenn Sie folgende Arzneimittel anwenden:
- andere Arzneimittel zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, wie Malariamittel (z. B. Chloroquin und Hydroxychloroquin), Gold (intramuskulär oder zum Einnehmen), D-Penicillamin, Azathioprin und andere Immunsuppressiva (z. B. Methotrexat), da diese Kombinationen nicht empfehlenswert sind,
- Warfarin und andere Arzneimittel zur Blutverdünnung, da eine Überwachung notwendig ist, um das Risiko von Nebenwirkungen dieses Arzneimittels zu verringern,
- Teriflunomid zur Behandlung von Multipler Sklerose,
- Repaglinid, Pioglitazon, Nateglinid oder Rosiglitazon zur Behandlung von Diabetes,
- Daunorubicin, Doxorubicin, Paclitaxel oder Topotecan zur Behandlung von Krebs,
- Duloxetin zur Behandlung von Depression, Harninkontinenz oder Nierenerkrankungen bei Diabetikern,
- Alosetron zur Behandlung von schwerem Durchfall,
- Theophyllin zur Behandlung von Asthma,
- Tizanidin, ein Arzneimittel zur Muskelentspannung,
- orale Verhütungsmittel (die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten),
- Cefaclor, Benzylpenicillin (Penicillin G), Ciprofloxacin zur Behandlung von Infektionen,
- Indometacin, Ketoprofen zur Behandlung von Schmerzen oder Entzündungen,
- Furosemid zur Behandlung von Herzerkrankungen (Diuretikum, [„Wassertablette“]),
- Zidovudin zur Behandlung von HIV-Infektion,
- Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin zur Behandlung von Hypercholesterinämie (hoher Cholesterinspiegel),
- Sulfasalazin zur Behandlung von entzündlicher Darmerkrankung oder rheumatoider Arthritis,
- ein Arzneimittel mit dem Namen Colestyramin (zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte) oder Aktivkohle, da diese Arzneimittel die Aufnahme von Leflunomid Zentiva in den Körper herabsetzen können.

Wenn Sie bereits ein nicht steroidales **Antiphlogistikum** (NSAR) und/oder **Kortikosteroide** anwenden, so dürfen Sie damit auch während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva fortfahren.

Impfungen
Müssen Sie geimpft werden, so holen Sie ärztlichen Rat ein. Bestimmte Impfungen sollten während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva und einen bestimmten Zeitraum über das Behandlungsende hinaus nicht erfolgen.

Einnahme von Leflunomid Zentiva zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol
Leflunomid Zentiva kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.
Es wird empfohlen, während einer Behandlung mit Leflunomid Zentiva keinen Alkohol zu trinken. Der Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva kann die Wahrscheinlichkeit für eine Leberschädigung erhöhen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Nehmen Sie Leflunomid Zentiva **nicht ein**, wenn Sie **schwanger** sind oder vermuten, schwanger zu sein. Wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden, während Sie Leflunomid Zentiva einnehmen, ist das Risiko, ein Baby mit schwerwiegenden Fehlbildungen zu bekommen, erhöht. Frauen in gebärfähigem Alter dürfen Leflunomid Zentiva nicht einnehmen, ohne zuverlässigen Empfängnisschutz zu praktizieren.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie planen, nach Absetzen von Leflunomid Zentiva schwanger zu werden. Es muss sichergestellt sein, dass Leflunomid Zentiva vollständig aus Ihrem Körper ausgeschieden ist, bevor Sie versuchen, schwanger zu werden. Dies kann bis zu 2 Jahre dauern. Die Zeit kann durch Einnahme bestimmter Arzneimittel, die die Ausscheidung von Leflunomid Zentiva aus Ihrem Körper beschleunigen, auf wenige Wochen verkürzt werden.
In jedem Fall sollte durch eine Blutuntersuchung bestätigt werden, dass Leflunomid Zentiva ausreichend aus Ihrem Körper ausgeschieden ist, und anschließend sollten Sie mindestens einen weiteren Monat warten, bevor Sie schwanger werden.

Für weitere Informationen zum Labortest setzen Sie sich bitte mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Wenn Sie während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva oder in den 2 Jahren nach Beendigung der Behandlung vermuten, schwanger zu sein, müssen Sie sich **sofort** mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, um einen Schwangerschaftstest durchführen zu lassen. Falls der Test bestätigt, dass Sie schwanger sind, könnte Ihr Arzt eine Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln vorschlagen, um Leflunomid Zentiva schnell und ausreichend aus Ihrem Körper auszuscheiden. Dies kann das Risiko für Ihr Kind verringern.

Nehmen Sie Leflunomid Zentiva **nicht ein**, wenn Sie **stillen**, da Leflunomid in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Leflunomid Zentiva kann bei Ihnen Schwindel hervorrufen, der Ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit herabsetzen kann. Wenn Sie hiervon betroffen sind, setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs oder bedienen Sie keine Maschinen.

Leflunomid Zentiva enthält Lactose
Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Leflunomid Zentiva 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.

Die empfohlene Anfangsdosis von Leflunomid Zentiva beträgt 100 mg Leflunomid einmal täglich an den ersten drei Tagen. Danach beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis:
- bei rheumatoider Arthritis: 10 oder 20 mg Leflunomid Zentiva einmal täglich, abhängig von der Schwere Ihrer Erkrankung,
- bei Psoriasis-Arthritis: 20 mg Leflunomid Zentiva einmal täglich.

Schlucken Sie die Tablette **unzerkaut** mit viel **Wasser**.

Es kann ca. 4 Wochen oder länger dauern, bis Sie eine Besserung Ihres Krankheitszustandes spüren. Bei manchen Patienten kann eine weitere Besserung noch nach 4 bis 6 Monaten Behandlung erfolgen. Normalerweise wird Leflunomid Zentiva über einen längeren Zeitraum eingenommen.

Wenn Sie eine größere Menge von Leflunomid Zentiva eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie eine größere Menge von Leflunomid Zentiva eingenommen haben, als Sie sollten, so setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung oder holen Sie ärztlichen Rat ein. Nehmen Sie möglichst Ihre Tabletten oder die Schachtel mit, um sie dem Arzt zu zeigen.

Wenn Sie die Einnahme von Leflunomid Zentiva vergessen haben
Wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie es merken, es sei denn, es ist fast Zeit für die nächste Dosis. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses 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 Zentiva,
- wenn Sie **Schwäche** verspüren, sich 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 schwere, manchmal lebensbedrohliche Reaktionen anzeigen können (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]), siehe Abschnitt 2.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt **sofort** bei:
- **blasser Haut**, **Müdigkeit** oder **Auftreten von blauen Flecken**, da dies eine Bluterkrankung anzeigen kann (ausgelöst durch ein Ungleichgewicht der verschiedenen Blutzellen, aus denen das Blut besteht),
- **Müdigkeit**, **Bauchschmerzen** oder **Gelbsucht** (gelbe Verfärbung der Augen oder der Haut), da dies einen ernsten Zustand wie Leberversagen anzeigen kann, der tödlich sein kann,
- jeglichen Symptomen einer **Infektion** wie **Fieber**, **Halsschmerzen** oder **Husten**, da dieses Arzneimittel die Wahrscheinlichkeit für eine schwere Infektion, die lebensbedrohlich sein kann, erhöhen kann,
- **Husten** oder **Atembeschwerden**, da es sich hierbei um Anzeichen für Probleme mit der Lunge handeln könnte (interstitielle Lungenerkrankung oder pulmonale Hypertonie),
- 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)
- eine geringe Senkung der Zahl der weißen Blutzellen (Leukopenie),
- leichte allergische Reaktionen,
- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust (im Allgemeinen unbedeutend),
- Müdigkeit (Asthenie),
- Kopfschmerzen, Schwindel,
- ungewöhnliche Hautempfindungen wie Kribbeln (Parästhesie),
- eine leichte Erhöhung des Blutdrucks,
- Kolitis,
- Durchfall,
- Übelkeit, Erbrechen,
- Entzündung der Mundhöhle oder Mundgeschwüre,
- Bauchschmerzen,
- Leberwerterhöhungen,
- verstärkter Haarausfall,
- Ekzem, trockene Haut, Hautausschläge und Juckreiz,
- Sehnenscheidenentzündung (Schmerzen, verursacht durch eine Entzündung der Membran, die die Sehnen umgibt, gewöhnlich an Händen oder Füßen),
- eine Erhöhung bestimmter Blutwerte (Kreatin-Phosphokinase),
- Schädigung der Nervenbahnen in den Armen oder Beinen (periphere Neuropathie).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- eine Senkung der Zahl der roten Blutkörperchen (Blutarmut) und der Blutplättchen (Thrombozytopenie),
- eine Senkung des Kaliumspiegels im Blut,
- Angstgefühl,
- Geschmacksveränderungen,
- Urtikaria (Nesselsucht),
- Sehnenruptur,
- ein Anstieg der Blutfettwerte (Cholesterin und Triglyceride),

- eine Verminderung der Phosphatwerte im Blut.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- eine Vermehrung der Blutzellen, die Eosinophile genannt werden (Eosinophilie); eine geringe Verringerung der Zahl der weißen Blutzellen (Leukopenie); Verringerung aller Blutzellen (Panzytopenie),
- eine starke Erhöhung des Blutdrucks,
- Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung),
- Leberwerterhöhungen, woraus sich ernsthafte Störungen wie Hepatitis oder Gelbsucht entwickeln können,
- schwere Infektionen, Sepsis genannt, die möglicherweise tödlich sein können,
- eine Erhöhung bestimmter Blutwerte (Lactat-Dehydrogenase).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- eine deutliche Abnahme bestimmter weißer Blutzellen (Agranulozytose),
- schwere und möglicherweise schwerwiegende allergische Reaktionen,
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis, einschließlich nekrotisierender Vaskulitis der Haut),
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis),
- ernsthafte Leberstörungen wie Leberversagen oder Nekrose (möglicherweise mit tödlichem Verlauf),
- schwerwiegende, unter Umständen lebensbedrohliche Reaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme).

Außerdem können andere Nebenwirkungen, wie z. B. Nierenversagen, ein Absinken der Harnsäurespiegel in Ihrem Blut, pulmonale Hypertonie, Unfruchtbarkeit bei Männern (die sich wieder zurückbildet, wenn die Einnahme dieses Arzneimittels beendet wird), kutaner Lupus erythematodes (gekennzeichnet durch Ausschlag und Rötung an Hautstellen, die dem Licht ausgesetzt sind), Psoriasis (neu auftretend oder verschlechtert), DRESS und Hautgeschwüre (runde, offene Wunden in der Haut, durch die das darunter liegende Gewebe sichtbar ist), mit nicht bekannter Häufigkeit auftreten.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Leflunomid Zentiva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Blisterpackung: In der Originalverpackung aufbewahren.
Flasche: Die Flasche fest verschlossen halten.

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 Zentiva enthält
- Der Wirkstoff ist: Leflunomid. 1 Filmtablette enthält 10 mg Leflunomid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Maisstärke, Povidon (E 1201), Crospovidon (E 1202), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b) und Lactose-Monohydrat im Tablettenkern sowie Talkum (E 553b), Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171) und Macrogol 8000 im Filmüberzug.

Wie Leflunomid Zentiva aussieht und Inhalt der Packung
Leflunomid Zentiva 10 mg Filmtabletten sind weiß bis fast weiß und rund.
Aufdruck auf einer Seite: ZBN.

Die Tabletten sind erhältlich in Blisterpackungen oder Flaschen.
Es gibt Packungen mit 30 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tschechische Republik

Hersteller
LABORMED- PHARMA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 44B, sector 3
032266 Bukarest,
Rumänien

ZENTIVA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 50, sector 3
032266 Bukarest,
Rumänien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България
Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország
Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark
Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland
Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España
Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France
Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland
Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland
Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia
Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Malta
Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland
Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge
Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich
Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska
Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija
Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika
Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland
Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige
Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Leflunomid Zentiva 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. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

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

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

Leflunomid Zentiva wird angewendet, um Erwachsene mit aktiver rheumatoider Arthritis oder mit aktiver Psoriasis-Arthritis zu behandeln.

Zu den Symptomen der rheumatoiden Arthritis zählen Entzündungen der Gelenke, Schwellungen, Bewegungsstörungen und Schmerzen. Weitere Krankheitserscheinungen betreffen den ganzen Körper; hierzu zählen Appetitlosigkeit, Fieber, Kraftlosigkeit und Anämie (Mangel an roten Blutkörperchen).

Zu den Symptomen der aktiven Psoriasis-Arthritis zählen Entzündungen der Gelenke, Schwellungen, Bewegungsstörungen, Schmerzen und rote, schuppige Hautflecken (Hautläsionen).

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

Leflunomid Zentiva darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie jemals **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 dieses Arzneimittels reagiert haben, oder wenn Sie allergisch gegen Teriflunomid (angewendet zur Behandlung der Multiplen Sklerose) sind,
- wenn Sie irgendwelche **Leberbeschwerden** haben,
- wenn Sie ein mittleres bis schweres **Nierenleiden** haben,
- wenn Sie eine stark erniedrigte **Eiweißmenge im Blut** (Hypoproteinämie) haben,
- wenn Sie irgendwelche Probleme haben, die Ihr **Immunsystem** beeinflussen (z. B. Aids),
- wenn Sie irgendwelche 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,
- wenn Sie an einer **schweren Infektion** leiden,

- wenn Sie **schwanger** sind, vermuten, schwanger zu sein, oder stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Leflunomid Zentiva einnehmen,
- wenn Sie in der Vergangenheit einmal an einer **Lungenentzündung** (interstitielle Lungenerkrankung) gelitten haben.
- wenn Sie in der Vergangenheit einmal eine **Tuberkulose** hatten oder wenn Sie in engen Kontakt mit jemandem, der Tuberkulose hat oder hatte, gekommen sind. Ihr Arzt kann Tests durchführen, um herauszufinden, ob Sie Tuberkulose haben.
- wenn Sie **männlich** sind und ein Kind zeugen möchten. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Leflunomid Zentiva in die Samenflüssigkeit übergeht, soll während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva ein zuverlässiger Empfängnisschutz angewendet werden. Männer, die ein Kind zeugen möchten, sollten mit ihrem Arzt sprechen, der ihnen empfehlen kann, die Einnahme von Leflunomid Zentiva zu beenden und bestimmte Arzneimittel einzunehmen, um Leflunomid Zentiva schnell und ausreichend aus dem Körper auszuscheiden. Sie sollten dann Ihr Blut untersuchen lassen, um sicherzugehen, dass Leflunomid Zentiva ausreichend aus dem Körper ausgeschieden wurde. Danach sollten Sie eine Wartezeit von mindestens 3 weiteren Monaten einhalten, bevor Sie versuchen, ein Kind zu zeugen.
- wenn bei Ihnen ein bestimmter Bluttest (Kalziumspiegel) geplant ist. Es können falsch niedrige Kalziumspiegel festgestellt werden.
- wenn Sie sich einer größeren Operation unterziehen werden oder kürzlich eine größere Operation hatten oder wenn Sie nach einer Operation eine noch nicht verheilte Wunde haben. Leflunomid Zentiva kann die Wundheilung beeinträchtigen.

Leflunomid Zentiva kann gelegentlich zu Problemen mit Ihrem Blut, Ihrer Leber, Lunge oder den Nerven in Ihren Armen und Beinen führen. Es kann auch einige schwere allergische Reaktionen (einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]) hervorrufen oder die Gefahr einer schweren Infektion erhöhen. Für weitere Informationen hierzu lesen Sie bitte Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

DRESS äußert sich zunächst mit grippeähnlichen Symptomen und Hautausschlag im Gesicht, dann mit einem sich ausbreitenden Hautausschlag und erhöhter Temperatur, erhöhten Leberenzymwerten in Blutuntersuchungen, Zunahme einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen (Eosinophilie) und vergrößerten Lymphknoten.

Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva regelmäßig **Blutuntersuchungen** vornehmen, um die Blutkörperchen und die Leber zu überprüfen. Ihr Arzt wird auch regelmäßig Ihren Blutdruck messen, da die Einnahme von Leflunomid Zentiva zu einer Blutdruckerhöhung führen kann.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an ungeklärtem chronischem Durchfall leiden. Ihr Arzt führt eventuell zusätzliche Untersuchungen für eine Differenzialdiagnose durch.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn sich bei Ihnen während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva ein Hautgeschwür bildet (siehe auch Abschnitt 4.).

Kinder und Jugendliche
Die Einnahme von Leflunomid Zentiva wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von Leflunomid Zentiva zusammen mit anderen Arzneimitteln
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 schließt auch Arzneimittel ein, die ohne ärztliche Verschreibung erhältlich sind.

Dies ist besonders wichtig, wenn Sie folgende Arzneimittel anwenden:
- andere Arzneimittel zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, wie Malariamittel (z. B. Chloroquin und Hydroxychloroquin), Gold (intramuskulär oder zum Einnehmen), D-Penicillamin, Azathioprin und andere Immunsuppressiva (z. B. Methotrexat), da diese Kombinationen nicht empfehlenswert sind,
- Warfarin und andere Arzneimittel zur Blutverdünnung, da eine Überwachung notwendig ist, um das Risiko von Nebenwirkungen dieses Arzneimittels zu verringern,
- Teriflunomid zur Behandlung von Multipler Sklerose,
- Repaglinid, Pioglitazon, Nateglinid oder Rosiglitazon zur Behandlung von Diabetes,
- Daunorubicin, Doxorubicin, Paclitaxel oder Topotecan zur Behandlung von Krebs,
- Duloxetin zur Behandlung von Depression, Harninkontinenz oder Nierenerkrankungen bei Diabetikern,
- Alosetron zur Behandlung von schwerem Durchfall,
- Theophyllin zur Behandlung von Asthma,
- Tizanidin, ein Arzneimittel zur Muskelentspannung,
- orale Verhütungsmittel (die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten),
- Cefaclor, Benzylpenicillin (Penicillin G), Ciprofloxacin zur Behandlung von Infektionen,
- Indometacin, Ketoprofen zur Behandlung von Schmerzen oder Entzündungen,
- Furosemid zur Behandlung von Herzerkrankungen (Diuretikum, [„Wassertablette“]),
- Zidovudin zur Behandlung von HIV-Infektion,
- Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin zur Behandlung von Hypercholesterinämie (hoher Cholesterinspiegel),
- Sulfasalazin zur Behandlung von entzündlicher Darmerkrankung oder rheumatoider Arthritis,
- ein Arzneimittel mit dem Namen Colestyramin (zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte) oder Aktivkohle, da diese Arzneimittel die Aufnahme von Leflunomid Zentiva in den Körper herabsetzen können.

Wenn Sie bereits ein nicht steroidales **Antiphlogistikum** (NSAR) und/oder **Kortikosteroide** anwenden, so dürfen Sie damit auch während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva fortfahren.

Impfungen
Müssen Sie geimpft werden, so holen Sie ärztlichen Rat ein. Bestimmte Impfungen sollten während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva und einen bestimmten Zeitraum über das Behandlungsende hinaus nicht erfolgen.

Einnahme von Leflunomid Zentiva zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol
Leflunomid Zentiva kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.
Es wird empfohlen, während einer Behandlung mit Leflunomid Zentiva keinen Alkohol zu trinken. Der Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva kann die Wahrscheinlichkeit für eine Leberschädigung erhöhen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Nehmen Sie Leflunomid Zentiva **nicht ein**, wenn Sie **schwanger** sind oder vermuten, schwanger zu sein. Wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden, während Sie Leflunomid Zentiva einnehmen, ist das Risiko, ein Baby mit schwerwiegenden Fehlbildungen zu bekommen, erhöht. Frauen in gebärfähigem Alter dürfen Leflunomid Zentiva nicht einnehmen, ohne zuverlässigen Empfängnisschutz zu praktizieren.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie planen, nach Absetzen von Leflunomid Zentiva schwanger zu werden. Es muss sichergestellt sein, dass Leflunomid Zentiva vollständig aus Ihrem Körper ausgeschieden ist, bevor Sie versuchen, schwanger zu werden. Dies kann bis zu 2 Jahre dauern. Die Zeit kann durch Einnahme bestimmter Arzneimittel, die die Ausscheidung von Leflunomid Zentiva aus Ihrem Körper beschleunigen, auf wenige Wochen verkürzt werden.
In jedem Fall sollte durch eine Blutuntersuchung bestätigt werden, dass Leflunomid Zentiva ausreichend aus Ihrem Körper ausgeschieden ist, und anschließend sollten Sie mindestens einen weiteren Monat warten, bevor Sie schwanger werden.

Für weitere Informationen zum Labortest setzen Sie sich bitte mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Wenn Sie während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva oder in den 2 Jahren nach Beendigung der Behandlung vermuten, schwanger zu sein, müssen Sie sich **sofort** mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, um einen Schwangerschaftstest durchführen zu lassen. Falls der Test bestätigt, dass Sie schwanger sind, könnte Ihr Arzt eine Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln vorschlagen, um Leflunomid Zentiva schnell und ausreichend aus Ihrem Körper auszuscheiden. Dies kann das Risiko für Ihr Kind verringern.

Nehmen Sie Leflunomid Zentiva **nicht ein**, wenn Sie **stillen**, da Leflunomid in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Leflunomid Zentiva kann bei Ihnen Schwindel hervorrufen, der Ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit herabsetzen kann. Wenn Sie hiervon betroffen sind, setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs oder bedienen Sie keine Maschinen.

Leflunomid Zentiva enthält Lactose
Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Leflunomid Zentiva 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.

Die empfohlene Anfangsdosis von Leflunomid Zentiva beträgt 100 mg Leflunomid einmal täglich an den ersten drei Tagen. Danach beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis:
- bei rheumatoider Arthritis: 10 oder 20 mg Leflunomid Zentiva einmal täglich, abhängig von der Schwere Ihrer Erkrankung,
- bei Psoriasis-Arthritis: 20 mg Leflunomid Zentiva einmal täglich.

Schlucken Sie die Tablette **unzerkaut** mit viel **Wasser**.

Es kann ca. 4 Wochen oder länger dauern, bis Sie eine Besserung Ihres Krankheitszustandes spüren. Bei manchen Patienten kann eine weitere Besserung noch nach 4 bis 6 Monaten Behandlung erfolgen. Normalerweise wird Leflunomid Zentiva über einen längeren Zeitraum eingenommen.

Wenn Sie eine größere Menge von Leflunomid Zentiva eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie eine größere Menge von Leflunomid Zentiva eingenommen haben, als Sie sollten, so setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung oder holen Sie ärztlichen Rat ein. Nehmen Sie möglichst Ihre Tabletten oder die Schachtel mit, um sie dem Arzt zu zeigen.

Wenn Sie die Einnahme von Leflunomid Zentiva vergessen haben
Wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie es merken, es sei denn, es ist fast Zeit für die nächste Dosis. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses 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 Zentiva,
- wenn Sie **Schwäche** verspüren, sich 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 schwere, manchmal lebensbedrohliche Reaktionen anzeigen können (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]), siehe Abschnitt 2.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt **sofort** bei:
- **blasser Haut**, **Müdigkeit** oder **Auftreten von blauen Flecken**, da dies eine Bluterkrankung anzeigen kann (ausgelöst durch ein Ungleichgewicht der verschiedenen Blutzellen, aus denen das Blut besteht),
- **Müdigkeit**, **Bauchschmerzen** oder **Gelbsucht** (gelbe Verfärbung der Augen oder der Haut), da dies einen ernsten Zustand wie Leberversagen anzeigen kann, der tödlich sein kann,
- jeglichen Symptomen einer **Infektion** wie **Fieber**, **Halsschmerzen** oder **Husten**, da dieses Arzneimittel die Wahrscheinlichkeit für eine schwere Infektion, die lebensbedrohlich sein kann, erhöhen kann,
- **Husten** oder **Atembeschwerden**, da es sich hierbei um Anzeichen für Probleme mit der Lunge handeln könnte (interstitielle Lungenerkrankung oder pulmonale Hypertonie),
- 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)
- eine geringe Senkung der Zahl der weißen Blutzellen (Leukopenie),
- leichte allergische Reaktionen,
- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust (im Allgemeinen unbedeutend),
- Müdigkeit (Asthenie),
- Kopfschmerzen, Schwindel,
- ungewöhnliche Hautempfindungen wie Kribbeln (Parästhesie),
- eine leichte Erhöhung des Blutdrucks,
- Kolitis,
- Durchfall,
- Übelkeit, Erbrechen,
- Entzündung der Mundhöhle oder Mundgeschwüre,
- Bauchschmerzen,
- Leberwerterhöhungen,
- verstärkter Haarausfall,
- Ekzem, trockene Haut, Hautausschläge und Juckreiz,
- Sehnenscheidenentzündung (Schmerzen, verursacht durch eine Entzündung der Membran, die die Sehnen umgibt, gewöhnlich an Händen oder Füßen),
- eine Erhöhung bestimmter Blutwerte (Kreatin-Phosphokinase),
- Schädigung der Nervenbahnen in den Armen oder Beinen (periphere Neuropathie).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- eine Senkung der Zahl der roten Blutkörperchen (Blutarmut) und der Blutplättchen (Thrombozytopenie),
- eine Senkung des Kaliumspiegels im Blut,
- Angstgefühl,
- Geschmacksveränderungen,
- Urtikaria (Nesselsucht),
- Sehnenruptur,
- ein Anstieg der Blutfettwerte (Cholesterin und Triglyceride),

- eine Verminderung der Phosphatwerte im Blut.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- eine Vermehrung der Blutzellen, die Eosinophile genannt werden (Eosinophilie); eine geringe Verringerung der Zahl der weißen Blutzellen (Leukopenie); Verringerung aller Blutzellen (Panzytopenie),
- eine starke Erhöhung des Blutdrucks,
- Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung),
- Leberwerterhöhungen, woraus sich ernsthafte Störungen wie Hepatitis oder Gelbsucht entwickeln können,
- schwere Infektionen, Sepsis genannt, die möglicherweise tödlich sein können,
- eine Erhöhung bestimmter Blutwerte (Lactat-Dehydrogenase).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- eine deutliche Abnahme bestimmter weißer Blutzellen (Agranulozytose),
- schwere und möglicherweise schwerwiegende allergische Reaktionen,
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis, einschließlich nekrotisierender Vaskulitis der Haut),
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis),
- ernsthafte Leberstörungen wie Leberversagen oder Nekrose (möglicherweise mit tödlichem Verlauf),
- schwerwiegende, unter Umständen lebensbedrohliche Reaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme).

Außerdem können andere Nebenwirkungen, wie z. B. Nierenversagen, ein Absinken der Harnsäurespiegel in Ihrem Blut, pulmonale Hypertonie, Unfruchtbarkeit bei Männern (die sich wieder zurückbildet, wenn die Einnahme dieses Arzneimittels beendet wird), kutaner Lupus erythematodes (gekennzeichnet durch Ausschlag und Rötung an Hautstellen, die dem Licht ausgesetzt sind), Psoriasis (neu auftretend oder verschlechtert), DRESS und Hautgeschwüre (runde, offene Wunden in der Haut, durch die das darunter liegende Gewebe sichtbar ist), mit nicht bekannter Häufigkeit auftreten.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Leflunomid Zentiva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Blisterpackung: In der Originalverpackung aufbewahren.
Flasche: Die Flasche fest verschlossen halten.

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 Zentiva enthält
- Der Wirkstoff ist: Leflunomid. 1 Filmtablette enthält 20 mg Leflunomid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Maisstärke, Povidon (E 1201), Crospovidon (E 1202), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b) und Lactose-Monohydrat im Tablettenkern sowie Talkum (E 553b), Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 8000 und Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172) im Filmüberzug.

Wie Leflunomid Zentiva aussieht und Inhalt der Packung
Leflunomid Zentiva 20 mg Filmtabletten sind gelblich bis ocker und dreieckig.
Aufdruck auf einer Seite: ZBO.

Die Tabletten sind erhältlich in Blisterpackungen oder Flaschen.
Es gibt Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tschechische Republik

Hersteller
LABORMED- PHARMA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 44B, sector 3
032266 Bukarest,
Rumänien

ZENTIVA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 50, sector 3
032266 Bukarest,
Rumänien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България
Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország
Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark
Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland
Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España
Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France
Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland
Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland
Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia
Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Malta
Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland
Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge
Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich
Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska
Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija
Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika
Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland
Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige
Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Leflunomid Zentiva 100 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. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

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

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

Leflunomid Zentiva wird angewendet, um Erwachsene mit aktiver rheumatoider Arthritis oder mit aktiver Psoriasis-Arthritis zu behandeln.

Zu den Symptomen der rheumatoiden Arthritis zählen Entzündungen der Gelenke, Schwellungen, Bewegungsstörungen und Schmerzen. Weitere Krankheitserscheinungen betreffen den ganzen Körper; hierzu zählen Appetitlosigkeit, Fieber, Kraftlosigkeit und Anämie (Mangel an roten Blutkörperchen).

Zu den Symptomen der aktiven Psoriasis-Arthritis zählen Entzündungen der Gelenke, Schwellungen, Bewegungsstörungen, Schmerzen und rote, schuppige Hautflecken (Hautläsionen).

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

Leflunomid Zentiva darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie jemals **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 dieses Arzneimittels reagiert haben, oder wenn Sie allergisch gegen Teriflunomid (angewendet zur Behandlung der Multiplen Sklerose) sind,
- wenn Sie irgendwelche **Leberbeschwerden** haben,
- wenn Sie ein mittleres bis schweres **Nierenleiden** haben,
- wenn Sie eine stark erniedrigte **Eiweißmenge im Blut** (Hypoproteinämie) haben,
- wenn Sie irgendwelche Probleme haben, die Ihr **Immunsystem** beeinflussen (z. B. Aids),
- wenn Sie irgendwelche 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,
- wenn Sie an einer **schweren Infektion** leiden,

- wenn Sie **schwanger** sind, vermuten, schwanger zu sein, oder stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Leflunomid Zentiva einnehmen,
- wenn Sie in der Vergangenheit einmal an einer **Lungenentzündung** (interstitielle Lungenerkrankung) gelitten haben.
- wenn Sie in der Vergangenheit einmal eine **Tuberkulose** hatten oder wenn Sie in engen Kontakt mit jemandem, der Tuberkulose hat oder hatte, gekommen sind. Ihr Arzt kann Tests durchführen, um herauszufinden, ob Sie Tuberkulose haben.
- wenn Sie **männlich** sind und ein Kind zeugen möchten. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Leflunomid Zentiva in die Samenflüssigkeit übergeht, soll während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva ein zuverlässiger Empfängnisschutz angewendet werden. Männer, die ein Kind zeugen möchten, sollten mit ihrem Arzt sprechen, der ihnen empfehlen kann, die Einnahme von Leflunomid Zentiva zu beenden und bestimmte Arzneimittel einzunehmen, um Leflunomid Zentiva schnell und ausreichend aus dem Körper auszuscheiden. Sie sollten dann Ihr Blut untersuchen lassen, um sicherzugehen, dass Leflunomid Zentiva ausreichend aus dem Körper ausgeschieden wurde. Danach sollten Sie eine Wartezeit von mindestens 3 weiteren Monaten einhalten, bevor Sie versuchen, ein Kind zu zeugen.
- wenn bei Ihnen ein bestimmter Bluttest (Kalziumspiegel) geplant ist. Es können falsch niedrige Kalziumspiegel festgestellt werden.
- wenn Sie sich einer größeren Operation unterziehen werden oder kürzlich eine größere Operation hatten oder wenn Sie nach einer Operation eine noch nicht verheilte Wunde haben. Leflunomid Zentiva kann die Wundheilung beeinträchtigen.

Leflunomid Zentiva kann gelegentlich zu Problemen mit Ihrem Blut, Ihrer Leber, Lunge oder den Nerven in Ihren Armen und Beinen führen. Es kann auch einige schwere allergische Reaktionen (einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]) hervorrufen oder die Gefahr einer schweren Infektion erhöhen. Für weitere Informationen hierzu lesen Sie bitte Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

DRESS äußert sich zunächst mit grippeähnlichen Symptomen und Hautausschlag im Gesicht, dann mit einem sich ausbreitenden Hautausschlag und erhöhter Temperatur, erhöhten Leberenzymwerten in Blutuntersuchungen, Zunahme einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen (Eosinophilie) und vergrößerten Lymphknoten.

Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva regelmäßig **Blutuntersuchungen** vornehmen, um die Blutkörperchen und die Leber zu überprüfen. Ihr Arzt wird auch regelmäßig Ihren Blutdruck messen, da die Einnahme von Leflunomid Zentiva zu einer Blutdruckerhöhung führen kann.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an ungeklärtem chronischem Durchfall leiden. Ihr Arzt führt eventuell zusätzliche Untersuchungen für eine Differenzialdiagnose durch.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn sich bei Ihnen während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva ein Hautgeschwür bildet (siehe auch Abschnitt 4.).

Kinder und Jugendliche
Die Einnahme von Leflunomid Zentiva wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von Leflunomid Zentiva zusammen mit anderen Arzneimitteln
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 schließt auch Arzneimittel ein, die ohne ärztliche Verschreibung erhältlich sind.

Dies ist besonders wichtig, wenn Sie folgende Arzneimittel anwenden:
- andere Arzneimittel zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, wie Malariamittel (z. B. Chloroquin und Hydroxychloroquin), Gold (intramuskulär oder zum Einnehmen), D-Penicillamin, Azathioprin und andere Immunsuppressiva (z. B. Methotrexat), da diese Kombinationen nicht empfehlenswert sind,
- Warfarin und andere Arzneimittel zur Blutverdünnung, da eine Überwachung notwendig ist, um das Risiko von Nebenwirkungen dieses Arzneimittels zu verringern,
- Teriflunomid zur Behandlung von Multipler Sklerose,
- Repaglinid, Pioglitazon, Nateglinid oder Rosiglitazon zur Behandlung von Diabetes,
- Daunorubicin, Doxorubicin, Paclitaxel oder Topotecan zur Behandlung von Krebs,
- Duloxetin zur Behandlung von Depression, Harninkontinenz oder Nierenerkrankungen bei Diabetikern,
- Alosetron zur Behandlung von schwerem Durchfall,
- Theophyllin zur Behandlung von Asthma,
- Tizanidin, ein Arzneimittel zur Muskelentspannung,
- orale Verhütungsmittel (die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten),
- Cefaclor, Benzylpenicillin (Penicillin G), Ciprofloxacin zur Behandlung von Infektionen,
- Indometacin, Ketoprofen zur Behandlung von Schmerzen oder Entzündungen,
- Furosemid zur Behandlung von Herzerkrankungen (Diuretikum, [„Wassertablette“]),
- Zidovudin zur Behandlung von HIV-Infektion,
- Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin zur Behandlung von Hypercholesterinämie (hoher Cholesterinspiegel),
- Sulfasalazin zur Behandlung von entzündlicher Darmerkrankung oder rheumatoider Arthritis,
- ein Arzneimittel mit dem Namen Colestyramin (zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte) oder Aktivkohle, da diese Arzneimittel die Aufnahme von Leflunomid Zentiva in den Körper herabsetzen können.

Wenn Sie bereits ein nicht steroidales **Antiphlogistikum** (NSAR) und/oder **Kortikosteroide** anwenden, so dürfen Sie damit auch während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva fortfahren.

Impfungen
Müssen Sie geimpft werden, so holen Sie ärztlichen Rat ein. Bestimmte Impfungen sollten während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva und einen bestimmten Zeitraum über das Behandlungsende hinaus nicht erfolgen.

Einnahme von Leflunomid Zentiva zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol
Leflunomid Zentiva kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.
Es wird empfohlen, während einer Behandlung mit Leflunomid Zentiva keinen Alkohol zu trinken. Der Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva kann die Wahrscheinlichkeit für eine Leberschädigung erhöhen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Nehmen Sie Leflunomid Zentiva **nicht ein**, wenn Sie **schwanger** sind oder vermuten, schwanger zu sein. Wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden, während Sie Leflunomid Zentiva einnehmen, ist das Risiko, ein Baby mit schwerwiegenden Fehlbildungen zu bekommen, erhöht. Frauen in gebärfähigem Alter dürfen Leflunomid Zentiva nicht einnehmen, ohne zuverlässigen Empfängnisschutz zu praktizieren.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie planen, nach Absetzen von Leflunomid Zentiva schwanger zu werden. Es muss sichergestellt sein, dass Leflunomid Zentiva vollständig aus Ihrem Körper ausgeschieden ist, bevor Sie versuchen, schwanger zu werden. Dies kann bis zu 2 Jahre dauern. Die Zeit kann durch Einnahme bestimmter Arzneimittel, die die Ausscheidung von Leflunomid Zentiva aus Ihrem Körper beschleunigen, auf wenige Wochen verkürzt werden.
In jedem Fall sollte durch eine Blutuntersuchung bestätigt werden, dass Leflunomid Zentiva ausreichend aus Ihrem Körper ausgeschieden ist, und anschließend sollten Sie mindestens einen weiteren Monat warten, bevor Sie schwanger werden.

Für weitere Informationen zum Labortest setzen Sie sich bitte mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Wenn Sie während der Behandlung mit Leflunomid Zentiva oder in den 2 Jahren nach Beendigung der Behandlung vermuten, schwanger zu sein, müssen Sie sich **sofort** mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, um einen Schwangerschaftstest durchführen zu lassen. Falls der Test bestätigt, dass Sie schwanger sind, könnte Ihr Arzt eine Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln vorschlagen, um Leflunomid Zentiva schnell und ausreichend aus Ihrem Körper auszuscheiden. Dies kann das Risiko für Ihr Kind verringern.

Nehmen Sie Leflunomid Zentiva **nicht ein**, wenn Sie **stillen**, da Leflunomid in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Leflunomid Zentiva kann bei Ihnen Schwindel hervorrufen, der Ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit herabsetzen kann. Wenn Sie hiervon betroffen sind, setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs oder bedienen Sie keine Maschinen.

Leflunomid Zentiva enthält Lactose
Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Leflunomid Zentiva 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.

Die empfohlene Anfangsdosis von Leflunomid Zentiva beträgt 100 mg Leflunomid einmal täglich an den ersten drei Tagen. Danach beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis:
- bei rheumatoider Arthritis: 10 oder 20 mg Leflunomid Zentiva einmal täglich, abhängig von der Schwere Ihrer Erkrankung,
- bei Psoriasis-Arthritis: 20 mg Leflunomid Zentiva einmal täglich.

Schlucken Sie die Tablette **unzerkaut** mit viel **Wasser**.

Es kann ca. 4 Wochen oder länger dauern, bis Sie eine Besserung Ihres Krankheitszustandes spüren. Bei manchen Patienten kann eine weitere Besserung noch nach 4 bis 6 Monaten Behandlung erfolgen. Normalerweise wird Leflunomid Zentiva über einen längeren Zeitraum eingenommen.

Wenn Sie eine größere Menge von Leflunomid Zentiva eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie eine größere Menge von Leflunomid Zentiva eingenommen haben, als Sie sollten, so setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung oder holen Sie ärztlichen Rat ein. Nehmen Sie möglichst Ihre Tabletten oder die Schachtel mit, um sie dem Arzt zu zeigen.

Wenn Sie die Einnahme von Leflunomid Zentiva vergessen haben
Wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie es merken, es sei denn, es ist fast Zeit für die nächste Dosis. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses 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 Zentiva,
- wenn Sie **Schwäche** verspüren, sich 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 schwere, manchmal lebensbedrohliche Reaktionen anzeigen können (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]), siehe Abschnitt 2.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt **sofort** bei:
- **blasser Haut**, **Müdigkeit** oder **Auftreten von blauen Flecken**, da dies eine Bluterkrankung anzeigen kann (ausgelöst durch ein Ungleichgewicht der verschiedenen Blutzellen, aus denen das Blut besteht),
- **Müdigkeit**, **Bauchschmerzen** oder **Gelbsucht** (gelbe Verfärbung der Augen oder der Haut), da dies einen ernsten Zustand wie Leberversagen anzeigen kann, der tödlich sein kann,
- jeglichen Symptomen einer **Infektion** wie **Fieber**, **Halsschmerzen** oder **Husten**, da dieses Arzneimittel die Wahrscheinlichkeit für eine schwere Infektion, die lebensbedrohlich sein kann, erhöhen kann,
- **Husten** oder **Atembeschwerden**, da es sich hierbei um Anzeichen für Probleme mit der Lunge handeln könnte (interstitielle Lungenerkrankung oder pulmonale Hypertonie),
- 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)
- eine geringe Senkung der Zahl der weißen Blutzellen (Leukopenie),
- leichte allergische Reaktionen,
- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust (im Allgemeinen unbedeutend),
- Müdigkeit (Asthenie),
- Kopfschmerzen, Schwindel,
- ungewöhnliche Hautempfindungen wie Kribbeln (Parästhesie),
- eine leichte Erhöhung des Blutdrucks,
- Kolitis,
- Durchfall,
- Übelkeit, Erbrechen,
- Entzündung der Mundhöhle oder Mundgeschwüre,
- Bauchschmerzen,
- Leberwerterhöhungen,
- verstärkter Haarausfall,
- Ekzem, trockene Haut, Hautausschläge und Juckreiz,
- Sehnenscheidenentzündung (Schmerzen, verursacht durch eine Entzündung der Membran, die die Sehnen umgibt, gewöhnlich an Händen oder Füßen),
- eine Erhöhung bestimmter Blutwerte (Kreatin-Phosphokinase),
- Schädigung der Nervenbahnen in den Armen oder Beinen (periphere Neuropathie).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- eine Senkung der Zahl der roten Blutkörperchen (Blutarmut) und der Blutplättchen (Thrombozytopenie),
- eine Senkung des Kaliumspiegels im Blut,
- Angstgefühl,
- Geschmacksveränderungen,
- Urtikaria (Nesselsucht),
- Sehnenruptur,

- ein Anstieg der Blutfettwerte (Cholesterin und Triglyceride),
- eine Verminderung der Phosphatwerte im Blut.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- eine Vermehrung der Blutzellen, die Eosinophile genannt werden (Eosinophilie); eine geringe Verringerung der Zahl der weißen Blutzellen (Leukopenie); Verringerung aller Blutzellen (Panzytopenie),
- eine starke Erhöhung des Blutdrucks,
- Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung),
- Leberwerterhöhungen, woraus sich ernsthafte Störungen wie Hepatitis oder Gelbsucht entwickeln können,
- schwere Infektionen, Sepsis genannt, die möglicherweise tödlich sein können,
- eine Erhöhung bestimmter Blutwerte (Lactat-Dehydrogenase).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- eine deutliche Abnahme bestimmter weißer Blutzellen (Agranulozytose),
- schwere und möglicherweise schwerwiegende allergische Reaktionen,
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis, einschließlich nekrotisierender Vaskulitis der Haut),
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis),
- ernsthafte Leberstörungen wie Leberversagen oder Nekrose (möglicherweise mit tödlichem Verlauf),
- schwerwiegende, unter Umständen lebensbedrohliche Reaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme).

Außerdem können andere Nebenwirkungen, wie z. B. Nierenversagen, ein Absinken der Harnsäurespiegel in Ihrem Blut, pulmonale Hypertonie, Unfruchtbarkeit bei Männern (die sich wieder zurückbildet, wenn die Einnahme dieses Arzneimittels beendet wird), kutaner Lupus erythematodes (gekennzeichnet durch Ausschlag und Rötung an Hautstellen, die dem Licht ausgesetzt sind), Psoriasis (neu auftretend oder verschlechtert), DRESS und Hautgeschwüre (runde, offene Wunden in der Haut, durch die das darunter liegende Gewebe sichtbar ist), mit nicht bekannter Häufigkeit auftreten.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Leflunomid Zentiva aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren.

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 Zentiva enthält
- Der Wirkstoff ist: Leflunomid. 1 Filmtablette enthält 100 mg Leflunomid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Maisstärke, Povidon (E 1201), Crospovidon (E 1202), Talkum (E 553b), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b) und Lactose-Monohydrat im Tablettenkern sowie Talkum (E 553b), Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171) und Macrogol 8000 im Filmüberzug.

Wie Leflunomid Zentiva aussieht und Inhalt der Packung
Leflunomid Zentiva 100 mg Filmtabletten sind weiß bis fast weiß und rund.
Aufdruck auf einer Seite: ZBP.

Die Tabletten sind erhältlich in Blisterpackungen.
Es gibt eine Packung mit 3 Tabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer
Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tschechische Republik

Hersteller
Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България
Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark
Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland
Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg
Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország
Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta
Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland
Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España
Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France
Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland
Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland
Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia
Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Norge
Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich
Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska
Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija
Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika
Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland
Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige
Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.