1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leflunomid medac 10 mg Filmtabletten
Leflunomid medac 15 mg Filmtabletten
Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Leflunomid medac 10 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 10 mg Leflunomid.

Leflunomid medac 15 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 15 mg Leflunomid.

Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 20 mg Leflunomid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Leflunomid medac 10 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 76 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,06 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen.

Leflunomid medac 15 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 114 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,09 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen.

Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 152 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,12 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Leflunomid medac 10 mg Filmtabletten
Weiße bis fast weiße, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 6 mm.

Leflunomid medac 15 mg Filmtabletten
Weiße bis fast weiße, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 7 mm und der Prägung „15“ auf einer Seite.

Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten
Weiße bis fast weiße, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von 8 mm und einer Bruchkerbe auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

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).

<u>Dosierung</u>
- 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 mg 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 medac sollte bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit und Sicherheit bei juveniler rheumatoider Arthritis (JRA) nicht gesichert sind (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

<u>Art der Anwendung</u>
Leflunomid medac Filmtabletten 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, Erdnuss oder Soja 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 eine andere Ursache 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.

<u>Leberreaktionen</u>
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 auf 10 mg in Betracht gezogen werden, und es müssen wöchentliche Kontrollen erfolgen. Falls die Erhöhung der ALT (SGPT) auf Werte über dem 2fachen der oberen Normwerte persistiert oder auf mehr als das 3fache der oberen Normgrenze ansteigt, muss Leflunomid abgesetzt und Auswaschmaßnahmen eingeleitet werden. Es wird empfohlen, die Kontrollen der Leberenzyme nach Abbruch der Behandlung mit Leflunomid fortzusetzen, bis sich die Leberenzymwerte

normalisiert haben.

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

Da der aktive Metabolit von Leflunomid, A771726, in hohem Maß an Proteine gebunden wird und über hepatische Metabolisierung und Gallesekretion ausgeschieden wird, können die Plasmaspiegel von A771726 bei Patienten mit Hypoproteinämie erhöht sein. Bei Patienten mit schwerer Hypoproteinämie oder eingeschränkter Leberfunktion ist Leflunomid medac 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 medac 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 medac 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 derBehandlung 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

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

Periphere Neuropathie

Bei Patienten, die mit Leflunomid medac behandelt wurden, sind Fälle von peripherer Neuropathie berichtet worden. Die meisten Patienten besserten sich nach dem Absetzen von Leflunomid medac, 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 medac eine periphere Neuropathie entwickeln, sollten ein Absetzen der Leflunomid-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.

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.

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

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen
Leflunomid medac enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen. Bei Patienten, die gegenüber Soja oder Erdnüssen überempfindlich (allergisch) sind, darf Leflunomid medac nicht angewendet werden.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

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 medac die Gabe eines attenuierten Lebendimpfstoffs beabsichtigt, sollte die lange Halbwertszeit von Leflunomid berücksichtigt werden.

Warfarin und andere Cumarin-Antikoagulantien
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-Antikoagulanz eine engmaschige Überwachung des 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 an 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 Studien-Ergebnisse 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. 2,4-fach) 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. 1,54-fach) 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. 2,51-fach) 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. 1,54-fach) und Levonorgestrel C_{max} und AUC_{0-24} (1,33- bzw. 1,41-fach) 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) Peak beobachtet, wenn A771726 gleichzeitig mit Warfarin angewendet wird, verglichen mit Warfarin allein. Deshalb wird bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin eine engmaschige Überwachung des 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 medac ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

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

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

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

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

Auswaschmaßnahmen
Nach Absetzen der Leflunomidtherapie

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

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

Frauen in gebärfähigem Alter sollen darauf hingewiesen werden, dass nach Absetzen der Therapie eine Wartezeit von 2 Jahren erforderlich ist, bevor sie schwanger werden dürfen. Ist eine Wartezeit von bis zu etwa 2 Jahren mit verlässlichem 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 nicht spezifizierte 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 Unterhautgewebes

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 (wie im Folgenden beschrieben) anzuzeigen.

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

Belgien
Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
www.afmps.be
Abteilung Vigilanz:
Website: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website : www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

Symptome
Es gibt Berichte von chronischer Überdosierung bei Patienten, die täglich bis zum Fünffachen der empfohlenen Tagesdosis von Leflunomid medac 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 ansprechen, bleibt diese Response über 48 Wochen erhalten (siehe Abschnitt 4.2).
Das Nebenwirkungsmuster scheint für Leflunomid und Methotrexat ähnlich zu sein, die Dosierung bei

leichteren Patienten führte jedoch zu einer relativ geringen Exposition (siehe Abschnitt 5.2). Diese Daten gestatten es nicht, eine wirksame und sichere Dosierungsempfehlung zu geben.

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 medac 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; Spitzen-Plasmaspiegel können nach 1 bis 24 Stunden nach einer einmaligen Gabe erreicht werden. Leflunomid kann mit Nahrung eingenommen werden, da die Resorption im nicht nüchternen und im nüchternen Zustand vergleichbar ist. Wegen der sehr langen Halbwertszeit von A771726 (etwa 2 Wochen) wurde in klinischen Studien eine Initialdosis von 100 mg über 3 Tage gegeben, um das schnelle Erreichen der Steady-State-Spiegel zu erleichtern. Ohne Initialdosis würde die Erreichung von Steady-State-Konzentrationen im Plasma vermutlich fast 2 Monate dauern. In Versuchen mit wiederholter Verabreichung an Patienten mit rheumatoider Arthritis verliefen die pharmakokinetischen Parameter von A771726 über den Dosierungsbereich von 5 bis 25 mg linear. In diesen Versuchen war die klinische Wirkung eng an den Plasmaspiegel von A771726 und die Tagesdosis von Leflunomid gekoppelt. Bei einer Dosierung von 20 mg/Tag beträgt die durchschnittliche Plasmakonzentration von A771726 im Steady State etwa 35 µg/ml. Im Steady State akkumulieren die Plasmaspiegel ungefähr 33- bis 35fach, verglichen mit einer Einzelgabe.

<u>Verteilung</u>
In Humanplasma liegt A771726 in hohem Maße an Protein (Albumin) gebunden vor. Die nicht gebundene Fraktion von A771726 beträgt etwa 0,62 %. Die Proteinbindung von A771726 verläuft über den Bereich der therapeutischen Konzentration linear. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder chronischer Niereninsuffizienz war die Proteinbindung von A771726 im Plasma etwas niedriger

und zeigte mehr Schwankungen. Die hohe Proteinbindung von A771726 könnte zu einer Verdrängung anderer hoch gebundener Arzneimittel führen. *In vitro*-Plasmaproteinbindungsstudien zur Wechselwirkung mit Warfarin bei klinisch relevanten Konzentrationen ergaben keine Wechselwirkung. Ähnliche Untersuchungen mit Ibuprofen und Diclofenac zeigten keine Verdrängung von A771726, während in Gegenwart von Tolbutamid die nicht gebundene Fraktion von A771726 auf das 2- bis 3fache stieg. A771726 verdrängte Ibuprofen, Diclofenac und Tolbutamid, jedoch stieg die nicht gebundene Fraktion dieser Arzneimittel nur um 10 - 50 %. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass diese Wirkungen klinisch relevant sind. Der hohen Proteinbindung entsprechend hat A771726 ein geringes scheinbares Verteilungsvolumen (ca. 11 Liter). Es erfolgt keine bevorzugte Aufnahme in Erythrozyten.

Biotransformation
Leflunomid wird zu einem Hauptmetaboliten (A771726) und vielen Nebenmetaboliten wie TFMA (4-Trifluormethylanilin) verstoffwechselt. Die Biotransformation von Leflunomid zu A771726 und die folgende Verstoffwechslung von A771726 werden nicht von einem einzelnen Enzym gesteuert und wurden in zellulären Mikrosomen- und 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

<u>Tablettenkern</u>
Lactose-Monohydrat
Hyprolose (5,0 - 16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)
Weinsäure (Ph.Eur.)
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

<u>Filmüberzug</u>
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid (E 171)
Xanthangummi

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Leflunomid medac 10 mg Filmtabletten
40 ml HDPE-Weithalsflasche mit Schraubverschluss mit integriertem Trockenmitteleinsatz (weißes Siliciumdioxid-Gel), enthält entweder 30, 60 oder 100 Filmtabletten pro Behältnis.

Leflunomid medac 15 mg Filmtabletten
40 ml HDPE-Weithalsflasche mit Schraubverschluss mit integriertem Trockenmitteleinsatz (weißes Siliciumdioxid-Gel), enthält entweder 30, 60, 90 oder 100 Filmtabletten pro Behältnis.

Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten
40 ml HDPE-Weithalsflasche mit Schraubverschluss mit integriertem Trockenmitteleinsatz (weißes Siliciumdioxid-Gel), enthält entweder 15, 30, 60 oder 100 Filmtabletten pro Behältnis.

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

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Leflunomid medac 10 mg Filmtabletten
EU/1/10/637/001 (30 Tabletten)
EU/1/10/637/002 (60 Tabletten)
EU/1/10/637/004 (100 Tabletten)

Leflunomid medac 15 mg Filmtabletten
EU/1/10/637/010 (30 Tabletten)
EU/1/10/637/011 (60 Tabletten)
EU/1/10/637/012 (90 Tabletten)
EU/1/10/637/013 (100 Tabletten)

Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten
EU/1/10/637/005 (15 Tabletten)
EU/1/10/637/006 (30 Tabletten)
EU/1/10/637/007 (60 Tabletten)
EU/1/10/637/009 (100 Tabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juli 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

07/2024

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