1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Léflunomide medac 10 mg, comprimés pelliculés.
Léflunomide medac 15 mg, comprimés pelliculés.
Léflunomide medac 20 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Léflunomide medac 10 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de léflunomide.

Léflunomide medac 15 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de léflunomide.

Léflunomide medac 20 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de léflunomide.

Excipients à effet notoire

Léflunomide medac 10 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 76 mg de lactose (sous forme de monohydrate) et 0,06 mg de lécithine de soja.

Léflunomide medac 15 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 114 mg de lactose (sous forme de monohydrate) et 0,09 mg de lécithine de soja.

Léflunomide medac 20 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 152 mg de lactose (sous forme de monohydrate) et 0,12 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Léflunomide medac 10 mg, comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé de couleur blanche à pratiquement blanche, de forme ronde, avec un diamètre d'environ 6 mm.

Léflunomide medac 15 mg, comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé de couleur blanche à pratiquement blanche, de forme ronde, avec un diamètre d'environ 7 mm, gravé sur une face avec le nombre « 15 ».

Léflunomide medac 20 mg, comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé de couleur blanche à pratiquement blanche, de forme ronde, avec un diamètre d'environ 8 mm et une barre de cassure sur une des faces du comprimé. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le léflunomide est indiqué chez l'adulte :
- dans la polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond.
- dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif.

Un traitement récent ou concomitant avec un autre traitement de fond hépatotoxique ou hématotoxique (par exemple le méthotrexate) peut entraîner un risque accru d'effets indésirables graves ; par conséquent, la mise en route d'un traitement par le léflunomide devra soigneusement évaluer cet aspect bénéfices/risques.

Par ailleurs, le remplacement du léflunomide par un autre traitement de fond, sans suivre la procédure d'élimination accélérée (voir rubrique 4.4), peut augmenter la possibilité de risques additifs d'effets indésirables, même longtemps après l'arrêt du léflunomide.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement ne doit être initié et suivi que par des médecins spécialistes ayant une bonne expérience dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique.

L'Alanine aminotransférase (ALAT) (ou serum glutamopyruvate transférase [SGPT]) et la numération globulaire complète, comprenant une numération et une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doivent être contrôlées en même temps et avec la même régularité :
- avant le début du traitement par le léflunomide,
- toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement, et
- ensuite toutes les 8 semaines (voir rubrique 4.4).

<u>Posologie</u>
- Dans la polyarthrite rhumatoïde : le traitement par le léflunomide est généralement débuté par une dose de charge de 100 mg une fois par jour pendant 3 jours. L'omission de la dose de charge peut diminuer le risque de survenue d'effets indésirables (voir rubrique 5.1).
  La dose d'entretien recommandée est de 10 à 20 mg de léflunomide une fois par jour suivant la gravité (activité) de la maladie.

- Dans le rhumatisme psoriasique : le traitement par le léflunomide est débuté par une dose de charge de 100 mg une fois par jour pendant 3 jours.
  La dose d'entretien recommandée est de 20 mg de léflunomide une fois par jour (voir rubrique 5.1).

L'effet thérapeutique commence habituellement après 4 à 6 semaines et peut s'améliorer par la suite jusqu'à 4 à 6 mois de traitement.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les sujets de plus de 65 ans.

Population pédiatrique
Léflunomide medac est déconseillé chez les patients de moins de 18 ans, son efficacité et sa tolérance dans l'arthropathie idiopathique juvénile n'ayant pas été démontrées (voir rubriques 5.1 et 5.2).

<u>Mode d'administration</u>
Les comprimés de Léflunomide medac doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide. L'absorption du léflunomide n'est pas affectée par l'ingestion simultanée d'aliments.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité (notamment antécédent de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe) à la substance active, au principal métabolite actif le tériflunomide, aux arachides, au soja, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Patients présentant une insuffisance hépatique.

- Patients ayant un état d'immunodéficience grave, par exemple les patients atteints du SIDA.

- Patients présentant une dysfonction médullaire grave, ou une anémie, une leucopénie, une neutropénie, ou une thrombopénie profonde d'origine autre que la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique.

- Patients souffrant d'infections graves (voir rubrique 4.4).

- Patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, en raison de l'expérience clinique insuffisante dans ce groupe de patients.

- Patients présentant une hypoprotéinémie sévère, par exemple en cas de syndrome néphrotique.

- Femmes enceintes ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable pendant le traitement par le léflunomide et aussi longtemps que les taux plasmatiques du métabolite actif du léflunomide sont supérieurs à 0,02 mg/l. (voir rubrique 4.6). L'existence d'une grossesse devra être exclue avant la mise en route du traitement par le léflunomide.

- Allaitement maternel (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration concomitante de traitements de fond hépatotoxiques ou hématotoxiques (par exemple le méthotrexate) n'est pas souhaitable.

Le métabolite actif du léflunomide, l'A771726, a une demi-vie longue, habituellement de 1 à 4 semaines. Des effets indésirables graves peuvent survenir (par exemple : réactions hépatotoxiques, hématotoxiques ou réactions allergiques, voir ci-dessous), même après l'arrêt du traitement par le léflunomide. Par conséquent, lorsque de tels effets toxiques surviennent ou lorsque, pour toute autre raison l'A771726 doit être rapidement éliminé, la procédure d'élimination accélérée devra être suivie. Cette procédure d'élimination peut être répétée en fonction de l'état clinique du patient.

Concernant la procédure d'élimination accélérée et les mesures recommandées en cas de grossesse désirée ou non, voir rubrique 4.6.

<u>Réactions hépatiques</u>
Il a été rapporté au cours du traitement par le léflunomide de rares cas d'atteintes hépatiques sévères, y compris des cas d'évolution fatale. La plupart des cas sont survenus au cours des 6 premiers mois de traitement. D'autres produits hépatotoxiques étaient fréquemment co-prescrits. Il est donc indispensable de se conformer strictement aux recommandations de surveillance indiquées.

Les ALAT (SGPT) doivent être contrôlées avant le début du traitement par le léflunomide, puis avec la même régularité que la numération globulaire complète toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement et ensuite toutes les 8 semaines.

En cas d'élévation des ALAT (SGPT) entre 2 et 3 fois la limite supérieure de la normale, une diminution de la dose à 10 mg peut être envisagée et une surveillance doit être réalisée toutes les semaines. Si l'élévation des ALAT (SGPT) persiste à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale ou si les ALAT s'élèvent à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le léflunomide

doit être arrêté et une procédure d'élimination accélérée doit être initiée. Il est recommandé de maintenir la surveillance des enzymes hépatiques après l'arrêt du traitement par le léflunomide, jusqu'à ce que les taux des enzymes hépatiques se soient normalisés.

En raison des effets hépatotoxiques additifs possibles, il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool au cours d'un traitement par le léflunomide.

L'A771726, métabolite actif du léflunomide, étant fortement lié aux protéines plasmatiques et éliminé par métabolisation hépatique et excrétion biliaire, les taux plasmatiques d'A771726 peuvent être plus élevés chez les patients présentant une hypoprotéinémie. Léflunomide medac est contre-indiqué chez les patients présentant une hypoprotéinémie sévère ou une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3).

Réactions hématologiques
En même temps que les ALAT, une numération globulaire complète, comportant une numération et une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doit être réalisée avant le début du traitement par le léflunomide, puis toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois, puis toutes les 8 semaines.

Chez les patients ayant une anémie, une leucopénie et/ou une thrombocytopénie préexistantes, ainsi que chez les patients présentant des anomalies de la fonction médullaire ou un risque d'insuffisance médullaire, le risque d'anomalies hématologiques est augmenté. Si de tels effets surviennent, une procédure d'élimination accélérée doit être envisagée (voir ci-dessous) pour réduire les taux plasmatiques du A771726.

En cas de réactions hématologiques sévères, y compris en cas de pancytopénie, Léflunomide medac et tout traitement associé par immunosuppresseur doivent être arrêtés et une procédure d'élimination accélérée du léflunomide doit être débutée.

Associations avec d'autres traitements
L'utilisation de léflunomide en association avec les antipaludiques utilisés dans les affections rhumatismales (par exemple : chloroquine ou hydroxychloroquine), les sels d'or administrés par voie orale ou intramusculaire, la D-pénicillamine, l'azathioprine ou d'autres immunosuppresseurs y compris les inhibiteurs alpha du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF alpha), n'a pas été suffisamment étudiée à ce jour dans les essais cliniques randomisés (à l'exception du méthotrexate, voir rubrique 4.5). Le risque lié à une association de traitements de fond, en particulier lors de traitement à long terme, est inconnu. Puisqu'une telle thérapeutique peut conduire à une toxicité additive ou même synergique (exemple : hépato ou hématotoxicité), une association avec un autre traitement de fond (par exemple le méthotrexate) n'est pas souhaitable.

L'administration concomitante de tériflunomide et de léflunomide n'est pas recommandée, car le léflunomide est le composé d'origine du tériflunomide.

Remplacement par d'autres traitements
Le léflunomide persistant longtemps dans l'organisme, son remplacement par un autre traitement de fond (par exemple par le méthotrexate) sans effectuer la procédure d'élimination accélérée (voir ci-dessous) peut présenter des risques additifs, même longtemps après l'arrêt du léflunomide (par exemple : interaction pharmacocinétique, toxicité spécifique d'organe).

De même, un traitement récent par des médicaments hépatotoxiques ou hématotoxiques (par exemple le méthotrexate) pourrait augmenter les effets secondaires ; aussi, l'instauration d'un traitement par léflunomide doit être envisagée avec prudence, en prenant en compte ces aspects bénéfices/risques et une surveillance plus attentive est recommandée au début du traitement de relais par le léflunomide.

Réactions cutanées
En cas de stomatite ulcéreuse, l'administration de léflunomide doit être arrêtée.

De très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell et de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) ont été

rapportés chez les patients traités par léflunomide. Dès qu'une réaction cutanée ou muqueuse est observée, conduisant à suspecter ce type de réactions graves, Léflunomide medac et tout autre traitement associé pouvant être mis en cause doivent être arrêtés et une procédure d'élimination accélérée doit être débutée immédiatement. Une procédure d'élimination accélérée complète du léflunomide est essentielle dans de tels cas.
Dans de tels cas, une nouvelle exposition au léflunomide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) / Syndrome d'activation macrophagique (SAM) :

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH), y compris le syndrome d'activation macrophagique (SAM), ont été rapportés chez des patients traités par léflunomide.
Bien que rare, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) associé au léflunomide peut évoluer vers une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH), y compris le syndrome d'activation macrophagique (SAM). Des cas de LHH/SAM ont également été rapportés indépendamment du DRESS.

La LHH/SAM est une affection hyperinflammatoire grave et potentiellement mortelle. Les manifestations cliniques peuvent inclure une fièvre persistante, une éruption cutanée, des symptômes neurologiques, une hépatosplénomégalie, des lymphadénopathies, des cytopénies, une ferritine sérique nettement élevée, une hypertriglycéridémie, ainsi que des anomalies de la fonction hépatique et de la coagulation.
Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés à la LHH/SAM et consulter immédiatement un médecin si de tels symptômes surviennent pendant le traitement par léflunomide. Si les patients développent l'une de ces affections, arrêter le traitement par léflunomide et effectuer une procédure d'élimination accélérée du médicament (voir rubrique 4.4). Un diagnostic précoce et une prise en charge rapide sont importants pour améliorer l'évolution clinique.

Le psoriasis pustuleux et l'aggravation de psoriasis ont été rapportés après l'utilisation de léflunomide. L'arrêt du traitement peut être envisagé en fonction de la maladie du patient et de ses antécédents.

Des ulcères cutanés peuvent survenir chez les patients traités par léflunomide. Si un ulcère cutané associé au léflunomide est suspecté ou si les ulcères cutanés persistent malgré un traitement approprié, l'arrêt du léflunomide et une procédure d'élimination accélérée doivent être envisagés. La décision de reprendre le traitement par léflunomide à la suite d'ulcères cutanés doit être basée sur une évaluation clinique qui témoigne d'une cicatrisation adéquate des plaies.

Une altération de la cicatrisation des plaies après une intervention chirurgicale peut survenir chez les patients traités par léflunomide. Après une évaluation individuelle, une interruption du traitement par léflunomide peut être envisagée pendant la période périchirurgicale, suivie par la réalisation d'une procédure d'élimination accélérée comme décrite plus bas dans cette section. En cas d'interruption du traitement, la décision de reprendre le traitement par léflunomide doit se baser sur une évaluation clinique qui témoigne d'une cicatrisation adéquate des plaies.

Infections
Les traitements à visée immunosuppressive - tel que le léflunomide - peuvent augmenter la susceptibilité des patients aux infections, y compris les infections opportunistes. Les infections peuvent être de nature plus sévère et, par conséquent, pourront nécessiter un traitement précoce et énergique. En cas de survenue d'une infection sévère non contrôlée, il pourrait s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement par le léflunomide et d'accélérer son élimination par la procédure d'élimination accélérée, décrite ci-dessous.

De rares cas de Leucoencéphalite Multifocale Progressive (LMP) ont été rapportés chez des patients recevant du léflunomide parmi d'autres immunosuppresseurs.

Avant de commencer un traitement, une recherche de tuberculose active et inactive (« latente ») doit être réalisée chez tous les patients, selon les recommandations locales. Celle-ci peut inclure les

antécédents médicaux, un éventuel contact antérieur avec la tuberculose, et/ou un dépistage approprié tel qu'une radiographie pulmonaire, un test à la tuberculine et/ou un test de libération de l'interféron gamma, le cas échéant. Il est rappelé aux prescripteurs qu'il existe un risque de faux négatifs dans les résultats au test à la tuberculine, en particulier chez des patients gravement malades ou immunodéprimés. Les patients présentant des antécédents de tuberculose doivent faire l'objet d'une étroite surveillance en raison de la possibilité d'une réactivation de l'infection.

Réactions respiratoires
Des cas d'atteinte pulmonaire interstitielle, ainsi que de rares cas d'hypertension pulmonaire et de nodules pulmonaires ont été rapportés au cours du traitement par le léflunomide (voir rubrique 4.8). Le risque d'atteinte pulmonaire interstitielle et d'hypertension pulmonaire peut être augmenté chez les patients ayant un antécédent d'atteinte pulmonaire interstitielle.
L'atteinte pulmonaire interstitielle peut conduire au décès, qui peut survenir de façon brutale au cours du traitement. La survenue de symptômes pulmonaires, tels que toux et dyspnée, peut être un motif d'arrêt de traitement et de mise en œuvre d'investigations appropriées.

Neuropathie périphérique
Des cas de neuropathie périphérique ont été rapportés chez des patients traités par Léflunomide medac. La plupart des patients se sont améliorés après l'arrêt de Léflunomide medac. Toutefois, il existe une importante variabilité dans l'évolution finale : chez certains patients la neuropathie a disparu alors que d'autres ont présenté des symptômes persistants. Un âge supérieur à 60 ans, l'administration concomitante de médicaments neurotoxiques et le diabète peuvent augmenter le risque de neuropathie périphérique. Si un patient traité par Léflunomide medac développe une neuropathie périphérique, l'arrêt du traitement par Léflunomide medac et l'instauration de la procédure d'élimination accélérée doivent être envisagés (voir rubrique 4.4).

Colite
La colite, y compris la colite microscopique, ont été rapportées chez des patients traités par léflunomide. Chez les patients sous traitement par léflunomide présentant une diarrhée chronique inexpliquée, des procédures de diagnostic appropriées doivent être effectuées.

Pression artérielle
La pression artérielle doit être contrôlée avant le début du traitement par le léflunomide puis de façon régulière.

Procréation (recommandations chez l'homme)
Les patients masculins devront être prévenus d'une possible toxicité fœtale transmise par le père. Il convient d'assurer une contraception efficace pendant le traitement avec le léflunomide.

Il n'existe pas de données spécifiques sur le risque de toxicité fœtale d'origine masculine. Il n'a pas été conduit d'étude spécifique chez l'animal pour évaluer ce risque. Afin de réduire tout risque éventuel, les hommes souhaitant procréer devraient envisager d'interrompre le traitement par le léflunomide et de prendre de la colestyramine à la dose de 8 g, 3 fois par jour, pendant 11 jours, ou du charbon activé en poudre à la dose de 50 g, 4 fois par jour, pendant 11 jours.

Dans chaque cas, les concentrations plasmatiques du A771726 sont mesurées une première fois. Ensuite, les taux plasmatiques du A771726 doivent être contrôlés après un délai d'au moins 14 jours. Si dans les deux dosages, les concentrations plasmatiques sont inférieures à 0,02 mg/l, et après une période d'attente d'au moins 3 mois, le risque de toxicité fœtale est très faible.

Procédure d'élimination accélérée
Soit par administration de 8 g de colestyramine, 3 fois par jour, ou par administration de 50 g de charbon activé en poudre, 4 fois par jour. La durée d'une procédure d'élimination accélérée complète est habituellement de 11 jours. Cette durée peut être modifiée en fonction des éléments cliniques ou des paramètres biologiques.

Interférence avec la détermination des taux de calcium ionisé
Le mesurage des taux de calcium ionisé peut aboutir à des valeurs faussement plus faibles sous traitement par léflunomide et/ou tériflunomide (le métabolite actif de léflunomide) selon le type d'analyseur de calcium ionisé utilisé (par exemple, analyseur des gaz du sang). Dès lors, il est nécessaire de remettre en question la plausibilité des taux de calcium ionisé plus faibles observés chez les patients traités par léflunomide ou tériflunomide. En cas de résultats douteux, il est recommandé de déterminer la concentration en calcium sérique totale corrigée en fonction de l'albumine.

Excipients
Lactose
En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase de type Lapp.

Lécithine de soja
Léflunomide medac contient de la lécithine de soja. Léflunomide medac ne doit pas être utilisé chez les patients allergiques au soja ou à l'arachide.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interactions ont été réalisées chez les adultes.

Une augmentation des effets secondaires peut survenir en cas d'administration récente ou concomitante de médicaments hépatotoxiques ou hématotoxiques ou lorsqu'un traitement par le léflunomide est mis en route après l'administration de ces médicaments sans qu'il y ait eu entre temps de période d'élimination accélérée (voir aussi la conduite à tenir en cas d'association à d'autres traitements, rubrique 4.4). Par conséquent, une surveillance attentive des enzymes hépatiques et des paramètres hématologiques est recommandée au début du traitement de relais par le léflunomide.

Méthotrexate
Dans une étude conduite chez 30 patients et étudiant l'association du léflunomide (à la dose de 10 à 20 mg par jour) au méthotrexate (à la dose de 10 à 25 mg par semaine), une augmentation des enzymes hépatiques de 2 à 3 fois au-delà de la limite supérieure de la normale a été observée chez 5 des 30 patients. Ces anomalies ont été réversibles, chez 2 patients pour lesquels l'administration des deux médicaments été poursuivie et chez 3 patients pour lesquels le léflunomide seul a été interrompu. Une augmentation des enzymes hépatiques à plus de 3 fois la valeur supérieure de la normale a été observée chez 5 autres patients. Toutes ces élévations enzymatiques ont été réversibles, 2 d'entre elles alors que les 2 traitements étaient poursuivis et les 3 autres après arrêt du léflunomide.

Chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde, aucune interaction pharmacocinétique n'a été mise en évidence entre le léflunomide (à la dose de 10 à 20 mg par jour) et le méthotrexate (à la dose de 10 à 25 mg par semaine).

Vaccinations
Aucune donnée clinique sur l'efficacité et la sécurité des vaccinations au cours d'un traitement par le léflunomide n'est disponible. Cependant, les vaccinations avec un vaccin vivant atténué ne sont pas recommandées. La demi-vie prolongée du léflunomide doit être prise en compte avant d'envisager une vaccination avec un vaccin vivant atténué après arrêt du traitement par le Léflunomide medac.

Warfarine et autres anticoagulants coumariniques
Des cas d'augmentation du taux de prothrombine ont été rapportés, lorsque le léflunomide et la warfarine étaient co-administrés. Une interaction pharmacodynamique avec la warfarine a été observée avec l'A771726 au cours d'une étude clinique de pharmacologie (voir ci-dessous). De ce fait,

en cas d'administration concomitante de warfarine ou d'un autre anticoagulant coumarinique, il est recommandé de suivre et de surveiller étroitement le rapport international normalisé INR (International Normalised Ratio).

AINS/corticoïdes
Si le patient est déjà traité par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou par des corticoïdes, ceux-ci peuvent être poursuivis après la mise en route du traitement par le léflunomide.

Effet d'autres médicaments sur le léflunomide :

Colestyramine ou charbon activé
Il est recommandé aux patients traités par le léflunomide d'éviter de prendre de la colestyramine ou du charbon activé en poudre, ces produits entraînant une baisse rapide et significative des taux plasmatiques de l'A771726 (le métabolite actif du léflunomide ; voir également la rubrique 5). Le mécanisme implique vraisemblablement l'interruption du cycle entéro-hépatique et/ou la survenue d'une dialyse gastro-intestinale de l'A771726.

Inhibiteurs et inducteurs du CYP450
Des études d'inhibition *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains suggèrent que les cytochromes P 450 (CYP) 1A2, 2C19 et 3A4 sont impliqués dans le métabolisme du léflunomide. Une étude d'interaction *in vivo* avec le léflunomide et la cimétidine (un inhibiteur faible non spécifique des cytochromes P 450 [CYP]) n'a pas mis en évidence un impact significatif sur l'exposition à l'A771726. Après administration d'une dose unique de léflunomide à des sujets recevant des doses multiples de rifampicine (un inducteur non spécifique des cytochromes P 450), les taux plasmatiques de l'A771726 ont été augmentés d'environ 40 %, sans modification significative des aires sous la courbe. Le mécanisme en cause n'est pas clairement expliqué.

Effet du léflunomide sur d'autres médicaments :

Contraceptifs oraux
Lors d'une étude dans laquelle des volontaires saines ont reçu du léflunomide associé à une pilule contraceptive orale triphasique contenant 30 µg d'éthinylestradiol, aucune réduction de l'activité contraceptive de la pilule n'a été observée, et la pharmacocinétique de l'A771726 est demeurée dans les limites attendues. Une interaction pharmacocinétique avec les contraceptifs oraux a été observée avec l'A771726 (voir ci-dessous).

Les études d'interactions pharmacocinétique et pharmacodynamique suivantes ont été réalisées avec l'A771726 (principal métabolite actif du léflunomide). Comme une interaction médicamenteuse similaire ne peut pas être écartée avec le léflunomide aux doses recommandées, les résultats d'études suivants ainsi que les recommandations suivantes doivent être pris en compte chez les patients traités par le léflunomide :

Effet sur le répaglinide (substrat du CYP2C8)
Des administrations répétées d'A771726 ont entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'AUC (aire sous la courbe) moyennes du répaglinide (1,7 et 2,4 fois respectivement), ce qui suggère que l'A771726 est un inhibiteur du CYP2C8 *in vivo*. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les patients traités de façon concomitante par des médicaments métabolisés par le CYP2C8, tels que le répaglinide, le paclitaxel, la pioglitazone ou la rosiglitazone car l'exposition à ces médicaments peut être plus importante.

Effet sur la caféine (substrat du CYP1A2)
Des administrations répétées d'A771726 ont diminué la C_{max} et l'AUC moyennes de la caféine (substrat du CYP1A2) de 18 % et 55 % respectivement, ce qui suggère que l'A771726 pourrait être un inducteur faible du CYP1A2 *in vivo*. Par conséquent, les médicaments métabolisés par le CYP1A2 (tels que la duloxétine, l'alosétron, la théophylline et la tizanidine) doivent être utilisés avec précaution au cours du traitement, car cela pourrait conduire à une baisse de l'efficacité de ces produits.

Effet sur les substrats du transporteur 3 des anions organiques (organic anion transporter 3, OAT3)
Des administrations répétées d'A771726 ont entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'AUC moyennes du céfaclor (1,43 et 1,54 fois, respectivement), ce qui suggère que l'A771726 est un inhibiteur de l'OAT3 *in vivo*. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante avec des substrats de l'OAT3 tels que le céfaclor, la benzylpénicilline, la ciprofloxacine, l'indométacine, le kétoprofène, le furosémide, la cimétidine, le méthotrexate, la zidovudine.

Effet sur la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) et/ou sur les substrats des polypeptides B1 et B3 transporteurs d'anions organiques (OATP1B1/B3)
Des administrations répétées d'A771726 ont entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'AUC moyennes de la rosuvastatine (2,65 et 2,51 fois, respectivement). Cependant, il n'y a pas eu d'impact apparent de cette augmentation de l'exposition plasmatique à la rosuvastatine sur l'activité de l'HMG-CoA réductase. En cas d'utilisation concomitante, la dose de rosuvastatine ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour. Pour les autres substrats de la BCRP (par ex., le méthotrexate, le topotécan, la sulfasalazine, la daunorubicine, la doxorubicine) et la famille des OATP notamment les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (par ex., la simvastatine, l'atorvastatine, la pravastatine, le méthotrexate, le natéglinide, le répaglinide, la rifampicine), l'administration concomitante devra également être réalisée avec prudence. Les signes et les symptômes d'une exposition excessive aux médicaments devront être étroitement surveillés chez les patients et une diminution de la dose de ces médicaments devra être envisagée si nécessaire.

Effet sur les contraceptifs oraux (0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel)
Des administrations répétées d'A771726 ont entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'AUC_{0-24} moyennes de l'éthinylestradiol (1,58 et 1,54 fois, respectivement) et de la C_{max} et de l'AUC_{0-24} moyennes du lévonorgestrel (1,33 et 1,41 fois, respectivement). Bien qu'il ne soit pas attendu que cette interaction ait un impact défavorable sur l'efficacité des contraceptifs oraux, il convient de prendre en considération le type de contraceptif oral utilisé.

Effet sur la warfarine (substrat du CYP2C9)
Des administrations répétées d'A771726 n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la S-warfarine, ce qui indique que l'A771726 n'est pas un inhibiteur ou un inducteur du CYP2C9. Cependant, une diminution de 25 % du pic de l'INR (International Norrmalised Ratio) été observée lors de la co-administration de l'A771726 avec la warfarine par comparaison à la warfarine seule. Par conséquent, en cas de co-administration de warfarine, il est recommandé de suivre et de surveiller étroitement l'INR.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Le métabolite actif du léflunomide, A771726, est susceptible d'être à l'origine de malformations graves pour l'enfant lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Léflunomide medac est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement (voir « période d'attente » ci-dessous) ou jusqu'à 11 jours après l'arrêt du traitement (voir « procédure d'élimination accélérée » ci-dessous).

Les patientes doivent être informées qu'en cas de retard menstruel, ou autre motif faisant suspecter une grossesse, elles doivent avertir immédiatement leur médecin pour faire pratiquer un test de grossesse. Si celui-ci est positif, le médecin et la patiente doivent discuter du risque pour la grossesse en cours.
Si la procédure d'élimination accélérée décrite ci-dessous est instaurée dès qu'on constate un retard menstruel, il est possible que la diminution rapide du taux sanguin du métabolite actif permette de diminuer le risque que le léflunomide peut avoir pour le fœtus.

Dans une étude prospective conduite chez 64 patientes ayant débuté accidentellement une grossesse alors qu'elles étaient traitées par léflunomide, avec une exposition au léflunomide d'au plus

3 semaines après la conception, et ayant suivi une procédure d'élimination du métabolite actif, aucune différence significative (p = 0,13) n'a été observée dans le taux d'anomalies structurelles majeur (5,4 %) en comparaison avec les autres groupes (4,2 % dans le groupe malade correspondant [n = 108] et 4,2 % dans le groupe de femmes enceintes en bonne santé [n = 78]).

Chez les femmes sous traitement par le léflunomide et souhaitant avoir un enfant, l'une des modalités suivantes est recommandée, afin de s'assurer que le fœtus n'est pas exposé à des concentrations toxiques du A771726 (concentration-seuil inférieure à 0,02 mg/l) :

Période d'attente
Les concentrations plasmatiques du A771726 peuvent être supérieures à 0,02 mg/l pendant une durée prolongée. On peut s'attendre à ce que les concentrations décroissent en dessous de 0,02 mg/l, environ 2 ans après l'arrêt du traitement par léflunomide.

Après une période d'attente de 2 ans, les concentrations plasmatiques du A771726 sont mesurées une première fois. Ensuite, les taux plasmatiques du A771726 doivent être contrôlés à nouveau après un délai d'au moins 14 jours. Si, lors des 2 dosages, les concentrations sont inférieures à 0,02 mg/l, le risque tératogène est négligeable.

Pour de plus amples informations sur les examens de contrôle, contactez le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou son représentant local (voir rubrique 7).

Procédure d'élimination accélérée
Après l'arrêt du traitement par le léflunomide :

- Soit par administration de 8 g de colestyramine 3 fois par jour sur une période de 11 jours.
- Soit par administration de 50 g de charbon activé en poudre 4 fois par jour sur une période de 11 jours.

Quelle que soit la procédure, on contrôlera les taux plasmatiques à deux reprises à un intervalle d'au moins 14 jours et on respectera une période d'attente d'un mois et demi entre le 1er taux inférieur à 0,02 mg/l et la grossesse.

Les femmes en âge de procréer devront être averties de la nécessité d'une période d'attente de 2 ans après l'arrêt du traitement avant d'envisager une grossesse. Si une période d'environ 2 ans sous contraception fiable n'est pas envisageable, une prophylaxie par procédure d'élimination accélérée peut être conseillée.

La colestyramine et le charbon activé en poudre pouvant influencer l'absorption des œstrogènes et des progestatifs, on ne peut pas garantir qu'une telle contraception soit efficace durant la période d'élimination accélérée par la colestyramine ou le charbon activé en poudre. Il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive.

Allaitement
Les études animales indiquent que le léflunomide ou ses métabolites passent dans le lait maternel. Par conséquent, les femmes allaitantes ne doivent pas être traitées par léflunomide.

Fertilité
Des études chez l'animal ont montré que le léflunomide n'avait pas d'incidence sur la fertilité des mâles ou des femelles, mais des effets toxiques sur les organes de reproduction masculins ont été rapportés dans des études de toxicité à dose répétée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La survenue d'effets secondaires tels que des étourdissements pourrait altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir convenablement. Dans ce cas, les patients doivent éviter de conduire ou

d’utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment avec le léflunomide sont : augmentation modérée de la pression artérielle, leucopénie, paresthésies, céphalées, étourdissement, diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (par exemple stomatite aphteuse ou aphtes buccaux), douleurs abdominales, accentuation de la chute naturelle des cheveux, eczéma, éruption cutanée (notamment éruption maculopapulaire), prurit, sécheresse cutanée, ténosynovite, augmentation de la CPK, anorexie, amaigrissement (généralement non significatif), asthénie, réactions allergiques modérées et élévation des paramètres hépatiques [transaminases (en particulier ALAT), plus rarement gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine].

Classification des fréquences attendues :
Très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations
Rares : infections sévères, y compris états septiques pouvant être fatals

Comme les autres produits potentiellement immunosuppresseurs, le léflunomide peut augmenter la sensibilité aux infections, y compris aux infections opportunistes (voir également rubrique 4.4). Ainsi l’incidence globale des infections peut augmenter (notamment les rhinites, bronchites et pneumonies).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)
Le risque d’affections malignes et notamment les syndromes lymphoprolifératifs, est augmenté lors de l’utilisation de certains produits immunosuppresseurs.

Affections hématologiques et du système lymphatique
Fréquents : leucopénie (avec leucocytes > 2 G/l)
Peu fréquents : anémie, thrombopénie modérée (plaquettes < 100 G/l)
Rares : pancytopénie (probablement par mécanisme anti-prolifératif), leucopénie (avec leucocytes < 2 G/l), éosinophilie
Très rares : agranulocytose

L’utilisation récente, concomitante ou consécutive de produits potentiellement myélotoxiques peut être associée à un risque majoré d’effets hématologiques.

Affections du système immunitaire
Fréquents : réactions allergiques modérées
Très rares : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves, vascularite, y compris vascularite cutanée nécrosante

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Fréquents : augmentation de la CPK
Peu fréquents : hypokaliémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie
Rares : augmentation de la LDH
Fréquence indéterminée : hypo-uricémie

Affections psychiatriques
Peu fréquents : anxiété

Affections du système nerveux
Fréquents : paresthésies, céphalées, étourdissements, neuropathie périphérique

Affections cardiaques
Fréquents : augmentation modérée de la pression artérielle
Rares : hypertension artérielle sévère

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Rares : atteinte pulmonaire interstitielle (y compris des pneumopathies interstitielles), pouvant être fatale
Fréquence indéterminée : hypertension pulmonaire, nodule pulmonaire

Affections gastro-intestinales
Fréquents : colites, y compris les colites microscopiques comme la colite lymphocytaire et la colite collagène, diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (par exemple stomatite aphteuse ou aphtes buccaux), douleurs abdominales
Peu fréquents : perturbations du goût
Très rares : pancréatites

Affections hépato-biliaires
Fréquents : élévation des paramètres hépatiques [transaminases (en particulier ALAT), plus rarement gamma-GT, phosphatases alcalines, ou bilirubine]
Rares : hépatite, ictère/cholestase
Très rares : atteintes hépatiques sévères notamment insuffisance hépatique aiguë et nécrose hépatique aiguë pouvant être d'évolution fatale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Fréquents accentuation de la chute naturelle des cheveux, éruption (notamment éruption maculopapulaire), prurit, eczéma, sécheresse cutanée
Peu fréquents : urticaire
Très rares : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe
Fréquence indéterminée : lupus cutané érythémateux, psoriasis pustuleux ou aggravation de psoriasis, syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), ulcères cutanés

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
Fréquents : ténosynovite
Peu fréquents : rupture tendineuse

Affections du rein et des voies urinaires
Fréquence indéterminée : insuffisance rénale

Affections des organes de reproduction et du sein
Fréquence indéterminée : diminution faible et réversible de la concentration du sperme en spermatozoïdes, du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquents : anorexie, amaigrissement (généralement non significatif), asthénie

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via (voir détails ci-dessous).

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be

Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

France
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: https://signalement.social-sante.gouv.fr/

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes
Des cas de surdosage prolongé chez des patients ayant pris quotidiennement jusqu'à 5 fois la dose journalière recommandée de Léflunomide medac, ainsi que des cas de surdosage aigu chez des adultes et des enfants ont été rapportés. Dans la majorité de ces cas, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Les effets indésirables suivants ont été observés, ne différant pas du profil habituel de tolérance du léflunomide : douleur abdominale, nausée, diarrhée, élévation des enzymes hépatiques, anémie, leucopénie, prurit et rash.

Conduite à tenir
En cas de survenue d'un surdosage ou d'une toxicité, il est conseillé d'administrer de la colestyramine ou du charbon activé pour accélérer l'élimination. La colestyramine administrée par voie orale à la dose de 8 g trois fois par jour pendant 24 heures à trois volontaires sains a permis d'abaisser les taux plasmatiques de l'A771726 d'environ 40 % en 24 heures et de 49 à 65 % en 48 heures.

L'administration de charbon activé (poudre mise en suspension) par voie orale ou par sonde nasogastrique (50 g toutes les 6 heures pendant 24 heures) s'est avérée abaisser les taux plasmatiques du métabolite actif A771726 de 37 % en 24 heures et de 48 % en 48 heures. Ces modalités d'élimination peuvent être répétées en fonction de l'état clinique de la personne.

Les études réalisées tant chez les patients hémodialysés que chez les patients sous DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire) montrent que l'A771726, métabolite principal du léflunomide, n'est pas dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AK01.

Pharmacologie humaine
Le léflunomide est un traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde possédant des propriétés anti-prolifératives.

Pharmacologie animale
Le léflunomide est efficace dans les modèles animaux d'arthrite, ainsi que dans des maladies auto-immunes et en transplantation, principalement s'il est administré en phase de sensibilisation. Il présente des caractéristiques immunomodulatrices / immunosuppressives, se comporte comme un agent antiprolifératif et possède des propriétés anti-inflammatoires. Dans les modèles animaux, le léflunomide a montré les meilleurs effets protecteurs vis-à-vis des maladies auto-immunes quand il était administré à la phase précoce de progression de la maladie.

In vivo, il est rapidement et presque totalement métabolisé en A771726, actif *in vitro*, et que l'on suppose être le responsable de l'effet thérapeutique.

Mécanisme d'action
Le métabolite actif du léflunomide, l'A771726, inhibe l'enzyme humaine dihydroorotate déshydrogénase (DHODH) et a une action anti-prolifératrice.

Efficacité et sécurité clinique

Polyarthrite rhumatoïde
L'efficacité du léflunomide dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a été démontrée dans 4 études contrôlées (1 de phase II et 3 de phase III). L'étude de phase II, étude YU203 randomisée, a porté sur 402 sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde active, traités sous placebo (n = 102), léflunomide 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) ou 25 mg/j (n = 104). La durée du traitement était de 6 mois.
Tous les patients sous léflunomide dans les essais de phase III ont reçu une dose initiale de 100 mg pendant 3 jours.
L'étude MN301 randomisée a porté sur 358 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active, et traités par léflunomide 20 mg/j (n = 133), sulfasalazine 2 g/j (n = 133) ou placebo (n = 92). La durée du traitement était de 6 mois.
L'étude MN303 était une poursuite facultative de l'étude MN301, en aveugle, sur 6 mois, sans bras placebo, permettant ainsi une comparaison sur 12 mois du léflunomide *versus* sulfasalazine.
L'étude MN302 randomisée a porté sur 999 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active, traités par léflunomide 20 mg/j (n = 501) ou méthotrexate à 7,5 mg/semaine, augmenté jusqu'à 15 mg/semaine (n = 498). Une supplémentation folique était facultative et utilisée uniquement chez 10 % des patients. La durée du traitement était de 12 mois.
L'étude US301 randomisée a porté sur 482 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active, traités par léflunomide 20 mg/j (n = 182), méthotrexate à 7,5 mg/semaine, augmenté jusqu'à 15 mg/semaine (n = 182) ou placebo (n = 118). Tous les patients ont reçu des folates à la dose de 1 mg deux fois par jour. La durée du traitement était de 12 mois.

Le léflunomide à la dose journalière d'au moins 10 mg (10 à 25 mg dans l'étude YU203, 20 mg dans l'étude MN301 et US301) a été significativement supérieur au placebo dans la réduction des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde dans les 3 essais contrôlés *versus* placebo. Le taux de réponse ACR (American College of Rheumatology) dans l'étude YU203 était de 27,7 % pour le placebo, 31,9 % pour léflunomide 5 mg, 50,5 % pour léflunomide 10 mg et 54,5 % pour léflunomide 25 mg/j. Dans les essais de phase III, les taux de réponses ACR pour léflunomide 20 mg/j *versus* placebo étaient respectivement de 54,6 % *versus* 28,6 % (étude MN301), et 49,4 % *versus* 26,3 % (étude US301). Après 12 mois de traitement actif, les taux de réponse ACR chez les patients sous léflunomide étaient de 52,3 % (études MN301/303), 50,5 % (étude MN302) et 49,4 % (étude US301), comparé à 53,8 % (étude MN301/303) chez les patients sous sulfasalazine, 64,8 % (étude MN302) et 43,9 % (étude US301) chez les patients sous méthotrexate. Dans l'étude MN302, le léflunomide était significativement moins efficace que le méthotrexate. Cependant, dans l'étude US301, aucune différence significative n'a été observée entre le léflunomide et le méthotrexate sur les critères principaux d'efficacité. Aucune différence n'a été observée entre le léflunomide et la sulfasalazine (étude MN301). L'effet du traitement par le léflunomide est significatif à 1 mois, stabilisé entre 3 et 6 mois et se poursuit tout au long du traitement.

Une étude randomisée de non infériorité, en double-aveugle, en groupes parallèles, a comparé l'efficacité relative de deux doses journalières d'entretien de léflunomide, 10 mg et 20 mg. Les résultats indiquent que la dose d'entretien à 20 mg/jour a été plus efficace et que la dose d'entretien à 10 mg/jour a été mieux tolérée.

Population pédiatrique
Le léflunomide a été évalué dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée chez 94 patients (47 par bras) présentant une arthropathie idiopathique juvénile. Les patients étaient âgés de 3 à 17 ans avec une arthropathie idiopathique juvénile, quel que soit le mode de survenue de la

maladie, et sans traitement antérieur par méthotrexate ou léflunomide. Dans cette étude, les doses de charge et d'entretien de léflunomide ont été établies selon trois catégories de poids : < 20 kg, entre 20 et 40 kg et > 40 kg. Après 16 semaines de traitement, la différence de taux de réponse a été statistiquement significative en faveur du méthotrexate selon le DOI (Definition Of Improvement ≥ 30 %) (p = 0,02). Chez les patients répondeurs, l'amélioration a été maintenue pendant 48 semaines (voir rubrique 4.2).
Les profils de tolérance du léflunomide et du méthotrexate semblent être comparables, mais les doses utilisées chez les patients de faible poids ont conduit à une exposition relativement faible (voir rubrique 5.2). Ces données ne permettent pas de recommander une dose efficace et sûre.

Rhumatisme psoriasique
L'efficacité du léflunomide a été démontrée dans une étude contrôlée, randomisée, en double-aveugle, étude 3L01, chez 188 patients atteints de rhumatisme psoriasique et traités par léflunomide 20 mg/jour. La durée du traitement était de 6 mois.

Le léflunomide 20 mg/jour a été significativement supérieur au placebo dans la réduction des symptômes de la maladie chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique : le taux de répondeurs PsARC (Critère de Réponse du traitement du Rhumatisme Psoriasique) était de 59 % dans le groupe léflunomide et de 29,7 % dans le groupe placebo à 6 mois (p< 0,0001). L'effet du léflunomide sur l'amélioration de la capacité fonctionnelle et sur la réduction des lésions cutanées a été modeste.

Etudes post-marketing
Une étude randomisée a évalué le taux de réponse en termes d'efficacité clinique chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde débutante, naïfs de traitement de fond anti-rhumatismal (n = 121), qui ont reçu 20 mg ou 100 mg de léflunomide dans deux groupes parallèles, pendant la période initiale de trois jours en double aveugle. La période initiale a été suivie par une période d'entretien en ouvert de trois mois, pendant laquelle les deux groupes ont reçu 20 mg de léflunomide par jour. Aucun bénéfice global supplémentaire n'a été observé dans la population étudiée avec l'utilisation de la dose de charge. Les données de tolérance obtenues pour les deux groupes de traitement étaient en accord avec le profil de tolérance connu du léflunomide, cependant l'incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux et d'élévation des enzymes hépatiques tend à être plus élevée chez les patients ayant reçu la dose de charge de 100 mg de léflunomide.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le léflunomide est rapidement transformé en un métabolite actif, l'A771726, par un métabolisme de premier passage (ouverture du cycle) au niveau de la paroi intestinale et du foie. Lors d'une étude ayant utilisé le léflunomide radiomarqué au ^{14}C chez trois volontaires sains, aucune quantité de léflunomide inchangé n'a été décelée dans le plasma, les urines ou les fèces. Dans d'autres études, des taux de léflunomide inchangé ont cependant été rarement détectés dans le plasma, à des niveaux plasmatiques de l'ordre du ng/ml. Le seul métabolite plasmatique radiomarqué détecté était l'A771726. Ce métabolite est responsable de la plupart de l'activité *in vivo* de Léflunomide medac.

<u>Absorption</u>
Les données sur l'excrétion obtenues dans l'étude avec le léflunomide radiomarqué montrent qu'au moins 82 à 95 % de la dose est absorbée. Le temps nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques de A771726 est très variable. Les niveaux plasmatiques au pic peuvent être atteints entre 1 et 24 heures après administration unique. Le léflunomide peut être administré avec les repas, la quantité absorbée étant comparable à jeun et en post-prandial. Du fait de la demi-vie très longue du A771726 (environ 2 semaines), une dose de charge de 100 mg par jour pendant 3 jours a été utilisée pour atteindre plus rapidement les taux plasmatiques à l'équilibre du A771726. En l'absence d'une dose de charge, on estime qu'une période d'environ 2 mois de traitement pourrait être nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre. Dans les études en doses répétées conduites chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les paramètres pharmacocinétiques du A771726 étaient linéaires pour les doses comprises entre 5 et 25 mg. Dans ces études, l'effet clinique s'est révélé étroitement lié aux taux plasmatiques d'A771726 et à la dose quotidienne de léflunomide. A la dose de 20 mg / jour, la concentration plasmatique moyenne du A771726 à l'équilibre est d'environ 35 µg/ml. Les taux

d'équilibre plasmatique après doses répétées sont 33 à 35 fois ceux observés après dose unique.

Distribution
Dans le plasma humain, l'A771726 est lié de façon importante aux protéines (à l'albumine). La fraction non liée de l'A771726 est de 0,62 %. La liaison de l'A771726 est linéaire pour les concentrations plasmatiques thérapeutiques. La liaison plasmatique de l'A771726 est apparue légèrement diminuée et plus variable chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'insuffisance rénale chronique. La liaison protéique importante de l'A771726 est susceptible d'entraîner un déplacement d'autres médicaments à forte liaison protéique. Les études d'interaction au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques, réalisées *in vitro* avec la warfarine à des concentrations équivalentes à celles obtenues en clinique, n'ont toutefois montré aucune interaction. Des études similaires ont montré que l'ibuprofène et le diclofénac ne déplaçaient pas l'A771726, alors que la fraction non liée de l'A771726 était doublée ou triplée en présence de tolbutamide. L'A771726 a déplacé l'ibuprofène, le diclofénac et le tolbutamide, mais la fraction non liée de ces molécules n'a été augmentée que de 10 à 50 %. Aucun élément n'indique que ces effets aient une signification clinique. En accord avec sa forte liaison protéique, l'A771726 a présenté un faible volume de distribution apparent (d'environ 11 litres). Il n'y a pas de capture préférentielle par les érythrocytes.

Biotransformation
Le léflunomide est métabolisé en un métabolite principal (l'A771726) et en plusieurs métabolites mineurs, dont le TFMA (4-trifluorométhylaniline). La biotransformation métabolique du léflunomide en A771726 et la métabolisation par la suite de l'A771726 ne sont pas contrôlées par une seule enzyme et ont lieu au niveau des fractions cellulaires microsomiques et cytosoliques. Les études d'interaction avec la cimétidine (inhibiteur non spécifique des cytochromes P 450) et la rifampicine (inducteur non spécifique des cytochromes P 450) montrent, qu'*in vivo*, les enzymes CYP ne sont que faiblement impliquées dans le métabolisme du léflunomide.

Elimination
L'élimination de l'A771726 est lente et caractérisée par une clairance apparente d'environ 31 ml/h. La demi-vie d'élimination chez les patients est d'environ 2 semaines. Après administration d'une dose de léflunomide radiomarquée, la radioactivité a été retrouvée à parts égales dans les selles, probablement par excrétion biliaire, et dans les urines. L'A771726 était toujours détectable dans les urines et dans les selles 36 jours après une administration unique. Les principaux métabolites urinaires ont été les dérivés glucoroconjugués du léflunomide (principalement dans les échantillons de 0 à 24 heures) et un dérivé de l'acide oxanilique de l'A771726. Le principal composant fécal a été l'A771726.

Chez l'homme, il a été montré que l'administration d'une suspension orale de charbon activé en poudre ou de colestyramine entraîne une augmentation rapide et significative de l'élimination de l'A771726 et une diminution des concentrations plasmatiques (voir rubrique 4.9). On suppose que cela fait appel à un mécanisme de dialyse gastro-intestinale et/ou à l'interruption du cycle entérohépatique.

Insuffisant rénal
Le léflunomide a été administré à la dose orale unique de 100 mg à 3 patients hémodialysés et 3 patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). Les paramètres pharmacocinétiques du A771726 chez les patients sous DPCA semblent être similaires à ceux constatés chez les volontaires sains. Une élimination plus rapide du A771726 a été observée chez les patients hémodialysés qui n'était pas due à l'extraction du médicament dans le dialysat.

Insuffisant hépatique
Aucune donnée n'est disponible quant au traitement des patients insuffisants hépatiques. Le métabolite actif A771726 se lie de manière importante aux protéines et il est éliminé par métabolisme hépatique et sécrétion biliaire. Ces processus sont susceptibles d'être affectés par un dysfonctionnement hépatique.

Population pédiatrique
La pharmacocinétique de l'A771726, après une administration orale de léflunomide, a été évaluée chez 73 patients âgés de 3 à 17 ans, présentant une arthropathie idiopathique juvénile. Les résultats

d'une analyse de cinétique de population ont démontré que les patients ayant un poids corporel ≤ 40 kg ont une concentration plasmatique de l'A771726 (concentration à l'état d'équilibre) réduite par rapport aux patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.2).

Sujet âgé
Il y a peu de données pharmacocinétiques disponibles chez les sujets âgés (> 65 ans) mais elles sont toutes conformes à celles observées chez les sujets plus jeunes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le léflunomide, administré par voie orale ou intrapéritonéale, a été évalué par des études de toxicité aiguë chez la souris et le rat. Une administration orale répétée de léflunomide à la souris sur une période allant jusqu'à 3 mois, chez le rat et le chien jusqu'à 6 mois et chez le singe jusqu'à 1 mois, a montré que les principaux organes cibles pour la toxicité étaient la moelle osseuse, le sang, le tractus digestif, la peau, la rate, le thymus et les ganglions lymphatiques.
Les principaux effets observés étaient une anémie, une leucopénie, une diminution du nombre de plaquettes et une insuffisance médullaire globale, ceci reflète le mode d'action du produit (inhibition de la synthèse de l'ADN). Chez le rat et le chien, des corps de Heinz et/ou de Howell-Jolly ont été observés. D'autres effets observés sur le cœur, le foie, la cornée, et l'appareil respiratoire pourraient être expliqués par des infections dues à l'immunosuppression. La toxicité chez les animaux a été observée à des doses équivalentes aux doses thérapeutiques humaines.

Le léflunomide n'était pas mutagène. Cependant, le métabolite mineur TFMA (4-trifluorométhylaniline) s'est avéré clastogénique et mutagène *in vitro*, sans information suffisante permettant de se prononcer sur cet effet potentiel *in vivo*.

Le léflunomide n'a fait preuve d'aucun potentiel carcinogène lors d'une étude de carcinogénicité chez le rat. Lors d'une étude du potentiel carcinogène chez la souris, une incidence accrue de lymphomes malins a été observée chez les mâles du groupe recevant la dose la plus élevée, considérée comme due à l'action immunosuppressive du léflunomide. Chez les souris femelles, une incidence accrue, dose dépendante, d'adénomes bronchioloalvéolaires et de cancers du poumon a été observée. La pertinence de ces résultats observés chez la souris sur l'utilisation clinique du léflunomide est incertaine.

Le léflunomide ne s'est pas avéré antigénique dans les modèles animaux.
Le léflunomide est embryotoxique et tératogène chez le rat et le lapin à des doses correspondant aux doses thérapeutiques humaines et il a montré des effets toxiques sur les organes de reproduction masculins dans les études de toxicité à dose répétée. La fertilité n'a pas été réduite.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau
lactose monohydraté
hydroxypropyl cellulose de basse substitution
acide tartrique
laurylsulfate de sodium
stéarate de magnésium

Pelliculage
lécithine (fève de soja)
poly(vinyl acool)
talc
dioxyde de titane (E 171)
gomme xanthane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Léflunomide medac 10 mg, comprimés pelliculés
Flacon de 40 ml en PEHD à large col, avec bouchon à vis comportant un déshydratant (gel de silice blanc), contenant soit 30, 60 ou 100 comprimés pelliculés par flacon.

Léflunomide medac 15 mg, comprimés pelliculés
Flacon de 40 ml en PEHD à large col, avec bouchon à vis comportant un déshydratant (gel de silice blanc), contenant soit 30, 60, 90 ou 100 comprimés pelliculés par flacon.

Léflunomide medac 20 mg, comprimés pelliculés
Flacon de 40 ml en PEHD à large col, avec bouchon à vis comportant un déshydratant (gel de silice blanc), contenant soit 15, 30, 60 ou 100 comprimés pelliculés par flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Léflunomide medac 10 mg, comprimés pelliculés
EU/1/10/637/001 (30 comprimés)
EU/1/10/637/002 (60 comprimés)
EU/1/10/637/004 (100 comprimés)

Léflunomide medac 15 mg, comprimés pelliculés
EU/1/10/637/010 (30 comprimés)
EU/1/10/637/011 (60 comprimés)
EU/1/10/637/012 (90 comprimés)
EU/1/10/637/013 (100 comprimés)

Léflunomide medac 20 mg, comprimés pelliculés
EU/1/10/637/005 (15 comprimés)

EU/1/10/637/006 (30 comprimés)
EU/1/10/637/007 (60 comprimés)
EU/1/10/637/009 (100 comprimés)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 juillet 2010
Date de dernier renouvellement : 23 mars 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu/.