

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Léflunomid Sandoz 10 mg comprimés pelliculés

Léflunomid Sandoz 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de léflunomide.

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de léflunomide.

Excipients à effet notable :

Chaque comprimé pelliculé contient 76 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté) et 0,06 mg de lécithine (dérivé du soja).

Chaque comprimé pelliculé contient 152 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté) et 0,12 mg de lécithine (dérivé du soja).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé 10 mg.

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe d'un diamètre d'environ 6 mm.

Comprimé pelliculé 20 mg.

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, d'un diamètre d'environ 8 mm et portant une barre de cassure sur un côté. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Léflunomid Sandoz est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant :

- une polyarthrite rhumatoïde évolutive, en tant qu'agent rhumatismal modificateur de la maladie (ARMM),
- un rhumatisme psoriasique évolutif.

Un traitement récent ou concomitant par un autre médicament ARMM hépatotoxique ou hématotoxique (p. ex. le méthotrexate) peut entraîner un risque accru d'effets indésirables graves; par conséquent, il faut évaluer soigneusement l'instauration d'un traitement par léflunomide en tenant compte du rapport bénéfices/risques.

De plus, le remplacement du léflunomide par un autre ARMM sans suivre la procédure de wash-out (voir rubrique 4.4), peut également majorer le risque d'effets indésirables graves, même longtemps après l'arrêt du léflunomide.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant une bonne expérience du traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique.

L'alanine aminotransférase (ALT) ou sérum glutamopyruvate transférase (SGPT) et la numération globulaire complète, comprenant une numération leucocytaire différentielle et une numération plaquettaire, doivent être contrôlées en même temps et selon la même fréquence :

- avant l'instauration du léflunomide,
- toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement, et
- ensuite, toutes les 8 semaines (voir rubrique 4.4).

Posologie

- Dans la polyarthrite rhumatoïde : le traitement par léflunomide est généralement instauré avec une dose d'attaque de 100 mg une fois par jour pendant 3 jours. La non-administration de la dose de charge peut réduire le risque d'effets indésirables (voir rubrique 5.1). La dose d'entretien recommandée est de 10 à 20 mg de léflunomide une fois par jour, en fonction de la sévérité (activité) de la maladie.
- Chez d'arthrite psoriasique : le traitement par léflunomide sera instauré avec une dose d'attaque 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 débute 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 posologique n'est requis chez les sujets de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

L'utilisation de Leflunomid Sandoz n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans, car son efficacité et sa sécurité dans la polyarthrite rhumatoïde juvénile (PRJ) n'ont pas été démontrées (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés de Leflunomid Sandoz sont administrés par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide. Le degré d'absorption du léflunomide n'est pas affecté 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 tétriflunomide, aux cacahuètes ou au soja ou à l'un des excipients, voir la rubrique 6.1.
- Patients présentant une altération de la fonction hépatique.
- Patients présentant un état d'immunodéficience grave, par exemple en cas de SIDA.
- Patients présentant une altération importante de la fonction médullaire ou une anémie importante, une leucopénie, une neutropénie ou une thrombopénie ne résultant pas de la polyarthrite rhumatoïde ni du rhumatisme psoriasique.
- Patients souffrant d'infections graves (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave, en raison de l'expérience clinique insuffisante dans ce groupe de patients.

- Patients présentant une hypoprotéinémie grave, par exemple syndrome néphrotique.
- Femmes enceintes ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable pendant le traitement par léflunomide et après celui-ci, tant que les taux plasmatiques du métabolite actif sont supérieurs à 0,02 mg/l. (voir rubrique 4.6). L'existence d'une grossesse devra être exclue avant l'instauration du traitement par léflunomide.
- Femmes qui allaitent (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration concomitante de traitements hépatotoxiques ou hématotoxiques modificateurs de la maladie (p. ex. méthotrexate) est déconseillée.

Le métabolite actif du léflunomide, A771726, a une longue demi-vie, habituellement de 1 à 4 semaines. Des effets indésirables graves peuvent survenir (p. ex. hépatotoxicité, hématotoxicité 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, le métabolite A771726 doit être rapidement éliminé de l'organisme, la procédure de wash-out devra être suivie. Cette procédure peut être répétée selon les besoins cliniques.

Concernant la procédure de wash-out et les autres mesures recommandées en cas de grossesse désirée ou non, voir rubrique 4.6.

Réactions hépatiques

De rares cas d'atteintes hépatiques graves ont été rapportés durant les traitements par léflunomide, y compris des cas d'issue fatale. La plupart des cas sont survenus au cours des 6 premiers mois de traitement. D'autres médicaments hépatotoxiques étaient fréquemment co-prescrits. Il est donc indispensable de respecter strictement les recommandations de surveillance.

Les ALT (SGPT) doivent être contrôlées avant le début du traitement par léflunomide, puis selon la même fréquence que la numération globulaire complète (toutes les deux semaines) au cours des six premiers mois de traitement, ensuite toutes les 8 semaines.

Lorsque les élévations des ALT (SGPT) atteignent 2 à 3 fois la limite supérieure de la normale, on peut envisager une diminution de la dose de 20 à 10 mg et une surveillance hebdomadaire doit être mise en place. Si l'élévation des ALT (SGPT) persiste à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale ou si les ALT s'élèvent à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le léflunomide doit être arrêté et une procédure de wash-out doit être instaurée. Il est recommandé de continuer à surveiller les enzymes hépatiques après l'arrêt du traitement par le léflunomide, jusqu'à ce que les taux des enzymes hépatiques se soient normalisés.

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

Étant donné que le métabolite actif du léflunomide – l'A771726 - est fortement lié aux protéines plasmatiques et qu'il est éliminé par métabolisation hépatique et par excrétion biliaire, il est probable que les taux plasmatiques du métabolite A771726 soient plus élevés chez les patients présentant une hypoprotéinémie. Leflunomid Sandoz est contre-indiqué chez les patients présentant une hypoprotéinémie grave ou une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3).

Réactions hématologiques

Outre la surveillance des ALT, une numération globulaire complète, comportant une numération leucocytaire différentielle et une numération plaquettaire, doit être réalisée avant le début du traitement par le léflunomide, puis toutes les 2 semaines au cours des 6 premiers mois de traitement, et enfin toutes les 8 semaines.

Chez les patients présentant 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 de troubles hématologiques est accru. Si de tels effets surviennent, une procédure de wash-out doit être envisagée (voir ci-dessous) pour réduire les taux plasmatiques du métabolite A771726.

En cas de réactions hématologiques graves, y compris en cas de pancytopenie, Leflunomid Sandoz et tout traitement immunosuppresseur concomitant doivent être arrêtés et une procédure de wash-out du léflunomide doit être initiée.

Associations avec d'autres traitements

L'utilisation de léflunomide en association avec les antipaludiques utilisés dans les affections rhumatismales (p. ex. chloroquine et hydroxychloroquine), les sels d'or administrés par voie intramusculaire ou orale, la D-pénicillamine, l'azathioprine et d'autres immunosuppresseurs, y compris les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha, n'a pas été étudiée de façon adéquate à ce jour dans le cadre d'études randomisées (à l'exception du méthotrexate, voir rubrique 4.5). Le risque lié aux traitements combinés, en particulier celui lié aux traitements à long terme, est inconnu. Étant donné que des tels traitements peuvent entraîner une toxicité additive, voire synergique (p. ex. hépato- ou hématotoxicité), il est déconseillé d'associer Leflunomid Sandoz à un autre traitement modificateur de la maladie (p. ex. méthotrexate).

L'administration de tériflunomide en association avec le léflunomide n'est pas recommandée, étant donné que le léflunomide est le composé parent du tériflunomide.

Remplacement par d'autres traitements

Le léflunomide persistant longtemps dans l'organisme, son remplacement par un autre traitement modificateur de la maladie (p. ex. par le méthotrexate) sans réaliser la procédure de wash-out (voir ci-dessous) peut présenter des risques additifs, même longtemps après le changement de médication (p. ex. interaction pharmacocinétique, toxicité organique).

De même, un traitement récent par des médicaments hépatotoxiques ou hématotoxiques (p. ex. méthotrexate) peut accroître les effets indésirables ; par conséquent, il convient d'envisager avec prudence l'instauration d'un traitement par léflunomide en tenant compte du rapport bénéfices/risques, et une surveillance plus étroite est recommandée au début du traitement de relais par 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 un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et des symptômes systémiques, DRESS ont été rapportés chez les patients traités par le léflunomide. Dès que l'on observe une réaction cutanée ou muqueuse pouvant évoquer ce type de réactions graves, Leflunomid Sandoz et tout autre traitement associé éventuel doivent être arrêtés et une procédure de wash-out du léflunomide doit être initiée immédiatement. Dans de tels cas, un washout complet du léflunomide est essentiel et toute nouvelle exposition au léflunomide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Des cas de psoriasis pustuleux et d'aggravation d'un psoriasis préexistant ont été rapportés après l'utilisation du léflunomide. L'arrêt du traitement peut être envisagé en tenant compte 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 de wash-out complète 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 péri-chirurgicale, suivie par la réalisation d'une procédure d'élimination 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

On sait que les médicaments à propriétés immunosuppressives - tel le léflunomide - peuvent augmenter la vulnérabilité des patients aux infections, notamment aux infections opportunistes. Les infections peuvent être de nature plus grave et donc nécessiter un traitement précoce et énergique. En cas de survenue d'une infection grave non maîtrisée, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement par le léflunomide et d'appliquer la procédure de wash-out, telle que décrite ci-dessous.

De rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) ont été rapportés chez des patients recevant du léflunomide parmi d'autres immunosuppresseurs.

Avant de commencer le traitement, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche de tuberculose active ou inactive (« latente »), conformément aux recommandations locales. Cela peut comprendre les antécédents médicaux, un éventuel contact avec la tuberculose par le passé et/ou un dépistage approprié, comme une radiographie pulmonaire, un test de sensibilité à la tuberculine et/ou un test de détection de la production d'interféron gamma, selon le cas. Il est rappelé aux prescripteurs qu'il existe un risque de résultats faussement négatifs au test de sensibilité à la tuberculine, surtout chez les patients gravement malades ou immunodéprimés. Les patients ayant des antécédents de tuberculose doivent être attentivement suivis en raison de l'éventualité d'une réactivation de l'infection.

Réactions respiratoires

Pneumopathie interstitielle, ainsi que de rares cas d'hypertension artérielle pulmonaire, ont été rapportés pendant le traitement par le léflunomide (voir rubrique 4.8). Le risque de leur apparition peut être augmenté chez les patients ayant des antécédents de maladie pulmonaire interstitielle. La pneumopathie interstitielle est une affection potentiellement fatale qui peut survenir de façon brutale au cours du traitement. La survenue de symptômes pulmonaires, tels que toux et dyspnée, peut justifier l'arrêt du traitement et la réalisation d'examen, si nécessaire.

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique ont été signalés chez des patients traités par léflunomide. La plupart des patients ont constaté une amélioration après l'arrêt du traitement. Toutefois, on a observé une grande variabilité dans l'évolution de la situation : la neuropathie de certains patients cédait tandis que les symptômes persistaient chez d'autres. Le fait d'avoir plus de 60 ans, l'utilisation concomitante de médicaments neurotoxiques et le diabète peuvent augmenter le risque de neuropathie périphérique.

Si un patient traité par léflunomide présente une neuropathie périphérique, il convient d'envisager d'arrêter le traitement et de suivre la procédure d'élimination du médicament (voir rubrique 4.4).

Colites

Des cas de colite, y compris de colite microscopique, ont été rapportés chez des patients traités par léflunomide. Devant un patient traité par léflunomide qui présente une diarrhée chronique inexplicée, des procédures de diagnostic appropriées doivent être effectuées.

Tension artérielle

La tension artérielle doit être contrôlée avant le début du traitement par le léflunomide, puis à intervalles réguliers.

Procréation (recommandations chez l'homme)

Les patients de sexe masculin devront être prévenus d'une éventuelle toxicité fœtale transmise par le père. Il convient également d'assurer une contraception efficace pendant le traitement par le léflunomide.

Il n'existe pas de données spécifiques sur le risque de toxicité fœtale d'origine masculine. Aucune étude animale n'a cependant évalué ce risque spécifique. Afin de réduire au minimum tout risque éventuel, les hommes souhaitant procréer doivent 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 50 g de charbon activé en poudre, 4 fois par jour, pendant 11 jours.

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

Procédure de wash-out

Une dose de 8 g de colestyramine est administrée 3 fois par jour. En variante, une dose de 50 g de charbon activé en poudre est administrée 4 fois par jour. La durée d'une procédure de wash-out complète est habituellement de 11 jours. Cette durée peut être modifiée en fonction des paramètres cliniques ou 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.

Léflunomid Sandoz contient du lactose, de la lécithine (dérivé du soja) et du sodium

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (ex. : galactosémie) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient de la lécithine (dérivée du soja). Les patients allergiques à l'arachide ou au soja ne doivent pas prendre ce médicament.

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'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Une augmentation des effets indésirables peut survenir en cas d'administration récente ou concomitante de médicaments hépatotoxiques ou hématotoxiques, ou lorsqu'un traitement par le léflunomide est instauré après l'administration de ces médicaments sans respecter une période de wash-out (voir également recommandations concernant l'association à d'autres traitements, rubrique 4.4). Par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement les enzymes hépatiques et les paramètres hématologiques au début du traitement de relais par le léflunomide.

Méthotrexate

Dans une petite étude menée (n = 30) portant sur l'association du léflunomide (10 à 20 mg par jour) au méthotrexate (10 à 25 mg par semaine), on a observé une augmentation des enzymes hépatiques d'un facteur 2 à 3 chez 5 des 30 patients. Toutes ces augmentations se sont avérées réversibles (dans le cas de 2 patients, elles l'ont été alors que le traitement combiné était poursuivi et chez les 3 autres patients, les valeurs sont redevenues normales après l'arrêt du léflunomide). Une augmentation des enzymes hépatiques supérieure à un facteur 3 a été observée chez 5 autres patients. Elle s'est également avérée réversible chez 2 patients, lors de la poursuite du traitement combiné et chez les 3 autres patients, après l'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

Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'efficacité et la sécurité des vaccinations au cours d'un traitement par le léflunomide.

Les vaccinations par un vaccin vivant atténué ne sont toutefois pas recommandées. Lorsque l'on envisage une vaccination par un vaccin vivant atténué après arrêt du traitement par Leflunomid Sandoz, il convient de tenir compte de la demi-vie prolongée du léflunomide.

Warfarine et autres anticoagulants coumariniques

Des cas d'augmentation du taux de prothrombine ont été rapportés lorsque le léflunomide et la warfarine ont été administrés en concomitance. Une interaction pharmacodynamique avec la warfarine a été observée avec l'A771726, dans le cadre d'une étude clinique de pharmacologie (voir ci-après). Ainsi, lorsque la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique est administré en concomitance, il est recommandé de suivre et de surveiller étroitement l'INR (International Normalised Ratio).

AINS/Corticoïdes

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

Effet d'autres médicaments sur le léflunomide :

Cholestyramine 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, car cette association induit une baisse rapide et significative des taux plasmatiques de l'A771726 (le métabolite actif du léflunomide ; voir également la rubrique 5). Le mécanisme est vraisemblablement basé sur l'interruption du recyclage entérohépatique et/ou de la dialyse gastro-intestinale de l'A771726.

Inhibiteurs et inducteurs du CYP450

Des études d'inhibition *in vitro*, réalisées sur des microsomes hépatiques humains, suggèrent que les cytochromes P450 1A2, 2C19 et 3A4 sont impliqués dans le métabolisme du léflunomide. Une étude d'interaction menée *in vivo* avec le léflunomide et la cimétidine (un faible inhibiteur non spécifique du cytochrome P450 (CYP)) n'a pas mis en évidence d'impact significatif sur l'exposition à l'A771726. Après l'administration d'une dose unique de léflunomide à des sujets recevant plusieurs doses de rifampicine (un inducteur non spécifique du cytochrome P450), les taux plasmatiques maximaux de l'A771726 ont été augmentés d'environ 40 %, alors que l'aire sous la courbe n'a pas été modifiée de façon significative. Le mécanisme de cet effet n'a pas été élucidé.

Effet du léflunomide sur d'autres médicaments :

Contraceptifs oraux

Lors d'une étude dans laquelle des femmes volontaires en bonne santé 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-après).

Les études d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques suivantes ont été menées 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'étude et les recommandations à suivre doivent être pris en considération chez les patients traités par léflunomide :

Effet sur le répaglinide (substrat du CYP2C8)

Une augmentation des valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC du répaglinide (multipliées respectivement par 1,7 et 2,4) a été observée suite à l'utilisation de doses répétées d'A771726, ce qui suggère que l'A771726 est un inhibiteur du CYP2C8 *in vivo*. Ainsi, il est recommandé de suivre les patients traités de manière concomitante avec des médicaments métabolisés par le CYP2C8 – comme le répaglinide, le paclitaxel, la pioglitazone ou la rosiglitazone – étant donné que l'exposition à ces médicaments peut être accrue.

Effet sur la caféine (substrat du CYP1A2)

L'utilisation de doses répétées d'A771726 a diminué les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC de la caféine (substrat du CYP1A2) respectivement par 18 % et 55 %, ce qui suggère que l'A771726 peut être un faible inducteur du CYP1A2 *in vivo*. Ainsi, il est recommandé d'utiliser les médicaments métabolisés par le CYP1A2 – comme la duloxétine, l'alosétron, la théophylline et la tizanidine – avec prudence pendant le traitement, étant donné que cela pourrait entraîner une diminution de l'efficacité de ces produits.

Effet sur les substrats du transporteur d'anion organique 3 (OAT3)

Une augmentation des valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC du céfaclor (multipliées respectivement par 1,43 et 1,54) a été observée suite à l'utilisation de doses répétées d'A771726, ce qui suggère que l'A771726 est un inhibiteur de l'OAT3 *in vivo*. Ainsi, il est recommandé de faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante avec des substrats de l'OAT3 – comme le céfaclor, la benzylpénicilline, la ciprofloxacine, l'indométacine, le kétoprofène, le furosémide, la cimétidine, le méthotrexate et la zidovudine.

Effet sur la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) et/ou sur les substrats des polypeptides B1 et B3 transportant des anions organiques (OATP1B1/B3)

Une augmentation des valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC de la rosuvastatine (multipliées respectivement par 2,65 et 2,51) a été observée suite à l'utilisation de doses répétées d'A771726. Toutefois, il n'y a eu aucun impact notable 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 devrait pas dépasser 10 mg, une fois par jour. Pour les autres substrats de la BCRP (par exemple, le méthotrexate, le topotécan, la sulfasalazine, la daunorubicine, la doxorubicine) et la famille des OATP, surtout les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (par exemple, la simvastatine, l'atorvastatine, la pravastatine, le méthotrexate, le natéglinide, le répaglinide, la rifampicine), l'administration concomitante doit être entreprise avec prudence. Les signes et les symptômes d'une exposition excessive aux médicaments doivent être étroitement surveillés chez les patients et une diminution de la posologie de ces médicaments devra être envisagée.

Effet sur les contraceptifs oraux (0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel)

Une augmentation des valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC₀₋₂₄ de l'éthinylestradiol (multipliées respectivement par 1,58 et 1,54) et des valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC₀₋₂₄ du lévonorgestrel (multipliées respectivement par 1,33 et 1,41) a été observée suite à l'utilisation de doses répétées d'A771726. Bien que l'on ne s'attende pas à ce que cette interaction ait un impact défavorable sur l'efficacité des contraceptifs oraux, il conviendra de réfléchir au type de contraceptif oral utilisé.

Effet sur la warfarine (substrat du CYP2C9)

L'utilisation de doses répétées d'A771726 n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la S-warfarine, ce qui indique que l'A771726 n'est ni un inhibiteur, ni un inducteur du CYP2C9. Toutefois, une diminution de 25 % du pic de l'INR a été observée lorsque l'A771726 a été administré en concomitance avec la warfarine, en comparaison avec l'utilisation de la warfarine seule. Ainsi, lorsque la warfarine est administrée en concomitance, 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 suspecté d'être à l'origine d'anomalies congénitales graves pour l'enfant lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Leflunomid Sandoz 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 « période de wash-out » ci-dessous).

Les patientes doivent être informées qu'en cas de retard menstruel, ou en présence de tout autre motif faisant suspecter une grossesse, elles doivent avertir immédiatement leur médecin afin qu'il réalise un test de grossesse. Si celui-ci s'avère positif, le médecin et la patiente doivent discuter du risque existant pour la grossesse en cours. Si la procédure d'élimination décrite ci-dessous est instaurée dès

qu'un retard menstruel est constaté, il est possible que le fait de réduire rapidement le taux sanguin du métabolite actif permette de diminuer le risque fœtal induit par le léflunomide.

Dans une petite étude prospective menée chez des femmes (n = 64) qui sont devenues involontairement enceintes alors qu'elles prenaient du léflunomide depuis un maximum de trois semaines après la conception, prise suivie d'une procédure d'élimination du médicament, on n'a pas observé de différences significatives (p = 0,13) en ce qui concerne le taux global d'anomalies structurales majeures (5,4 %) par rapport à l'un ou l'autre des groupes de comparaison (4,2 % dans le groupe apparié avec maladie [n = 108] et 4,2 % chez les femmes enceintes en bonne santé [n = 78]).

Chez les femmes traitées par léflunomide et souhaitant débiter une grossesse, l'une des procédures suivantes est recommandée, afin d'assurer que le fœtus ne soit pas exposé à des concentrations toxiques du métabolite A771726 (concentration cible inférieure à 0,02 mg/l) :

Période d'attente

Il est probable que les concentrations plasmatiques du métabolite A771726 restent supérieures à 0,02 mg/l pendant une durée prolongée. On peut s'attendre à ce que les concentrations descendent 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 de l'A771726 sont mesurées une première fois. Ensuite, les taux plasmatiques de l'A771726 sont à nouveau contrôlés après un délai d'au moins 14 jours. Si les 2 dosages relèvent des concentrations plasmatiques inférieures à 0,02 mg/l, aucun risque tératogène n'est escompté.

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

Procédure de wash-out

Après l'arrêt du traitement par léflunomide :

- soit administrer 8 g de colestyramine 3 fois par jour, pendant 11 jours,
- soit administrer 50 g de charbon activé en poudre 4 fois par jour, pendant 11 jours.

Après l'une ou l'autre procédure de wash-out, on contrôlera les taux plasmatiques par 2 tests distincts séparés d'un intervalle d'au moins 14 jours, et on respectera une période d'attente d'un mois et demi entre les premiers taux plasmatiques inférieurs à 0,02 mg/l et la fécondation.

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité de respecter une période d'attente de 2 ans après l'arrêt du traitement avant d'envisager une grossesse. Si l'on estime qu'une période d'environ 2 ans sous contraception fiable n'est pas envisageable, on peut conseiller un traitement prophylactique reposant sur une procédure de wash-out.

Étant donné que la colestyramine et le charbon activé en poudre peuvent influencer l'absorption des œstrogènes et des progestatifs, il est impossible de garantir une contraception fiable par des contraceptifs oraux durant la procédure de wash-out par la colestyramine ou le charbon activé en poudre. Il est donc 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 qui allaitent ne doivent pas être traitées par léflunomide.

Fertilité

Les résultats des études de fertilité menées sur des animaux n'ont montré aucun effet sur la fertilité masculine et féminine mais des effets indésirables sur les organes reproducteurs masculins ont été observés dans les études de toxicité à doses répétées (voir rubrique 5.3).

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

La survenue d'effets indésirables, tels que des étourdissements, peut altérer la capacité du patient à se concentrer et à réagir correctement. Dans de tels cas, les patients doivent éviter de conduire un véhicule et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec le léflunomide sont les suivants : légère augmentation de la tension artérielle, leucopénie, paresthésie, céphalée, étourdissement, diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (par exemple stomatite aphteuse ou ulcères buccaux), douleurs abdominales, chute de cheveux accrue, eczéma, éruption cutanée (y compris éruption maculopapulaire), prurit, sécheresse cutanée, ténosynovite, augmentation de la CPK, anorexie, perte de poids (généralement non significative), asthénie, réactions allergiques légères et élévation des paramètres hépatiques (transaminases (en particulier ALT), plus rarement gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine).

Classification des fréquences escomptées :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations

Rare : infections graves, y compris septicémie, pouvant être fatale

Comme d'autres agents exerçant un effet immunosuppresseur, le léflunomide peut augmenter la vulnérabilité aux infections, y compris aux infections opportunistes (voir également rubrique 4.4). Par conséquent, l'incidence globale des infections peut être accrue (en particulier celle des rhinites, des bronchites et des pneumonies).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)

Le risque de tumeurs malignes, en particulier de troubles lymphoprolifératifs, est accru lors de l'utilisation de certains agents immunosuppresseurs.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : leucopénie (leucocytes > 2 G/l)

Peu fréquent : anémie, thrombopénie légère (plaquettes < 100 G/l)

Rare : pancytopénie (résultant probablement d'un mécanisme antiprolifératif), leucopénie (leucocytes < 2 G/l), éosinophilie

Très rare : agranulocytose

L'utilisation récente, concomitante ou consécutive, d'agents potentiellement myélotoxiques peut être associée à un risque accru d'effets hématologiques.

Affections du système immunitaire

Fréquent : réactions allergiques légères
Très rare : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves, vascularite, y compris vascularite cutanée nécrosante

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : augmentation des CPK
Peu fréquent : hypokaliémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie
Rare : élévation du LDH
Fréquence indéterminée : hypo-uricémie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : anxiété

Affections du système nerveux

Fréquent : paresthésie, céphalée, étourdissements
neuropathie périphérique

Affections cardiaques

Fréquent : légère augmentation de la tension artérielle
Rare : augmentation importante de la tension artérielle

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : atteinte pulmonaire interstitielle (y compris des pneumopathies interstitielles), pouvant être fatale
Fréquence indéterminée : hypertension pulmonaire

Affections gastro-intestinales

Fréquent : colites, y compris les colites microscopiques comme la colite lymphocytaire et la colite collagène, diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (p. ex. stomatite aphteuse ou ulcères buccaux), douleurs abdominales,
Peu fréquent : dysgueusie
Très rare : pancréatite

Affections hépatobiliaires

Fréquent : élévation des paramètres hépatiques (transaminases (en particulier ALT), plus rarement gamma-GT, phosphatases alcalines ou bilirubine)
Rare : hépatite, ictère/cholestase
Très rare : atteinte sévère du foie, telle qu'insuffisance hépatique et nécrose du foie aigüe, pouvant être fatale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : augmentation de la chute des cheveux, éruption cutanée (y compris éruption maculopapulaire), prurit, sécheresse cutanée
Peu fréquent : urticaire
Très rare : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Fréquence indéterminée : lupus érythémateux cutané, psoriasis pustuleux ou aggravation d'un psoriasis préexistant, un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et des symptômes systémiques (DRESS), ulcères cutanés

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : ténosynovite
Peu fréquent : rupture tendineuse

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée : insuffisance rénale

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : diminution minimale (réversible) de la concentration du sperme en spermatozoïdes, de la numération totale des spermatozoïdes et de leur mobilité progressive

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : anorexie, perte de poids (généralement non significative), 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 l'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.

4.9 Surdosage

Symptômes

Des cas de surdosage chronique ont été rapportés chez des patients ayant pris quotidiennement jusqu'à 5 fois la dose quotidienne recommandée de Leflunomid Sandoz, et des cas de surdosage aigu ont été signalés chez des adultes et des enfants. Dans la plupart des rapports de surdosages, aucun effet indésirable n'a été signalé. Les effets indésirables suivants, correspondant au profil de sécurité habituel du léflunomide, ont été observés : douleur abdominale, nausées, diarrhée, élévation des enzymes hépatiques, anémie, leucopénie, prurit et éruption cutanée.

Prise en charge

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. L'administration par voie orale de 8 g de colestyramine, trois fois par jour pendant 24 heures, à trois volontaires en bonne santé a permis de réduire les taux plasmatiques du métabolite 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) a réduit les taux plasmatiques du métabolite actif A771726 de 37 % en 24 heures et de 48 % en 48 heures.

Ces procédures de wash-out peuvent être répétées selon les besoins cliniques.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA13.

Pharmacologie humaine

Le léflunomide est un agent antirhumatismal modificateur de la maladie doté de propriétés antiprolifératives.

Pharmacologie animale

Le léflunomide est efficace dans les modèles animaux d'arthrite, ainsi que dans d'autres maladies auto-immunes et les transplantations, surtout 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 de maladies auto-immunes, le léflunomide a montré les meilleurs effets protecteurs quand il était administré durant la phase précoce de progression de la maladie.

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

Mécanisme d'action

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

Efficacité et sécurité clinique

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité de Leflunomid Sandoz dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a été mise en évidence dans 4 études contrôlées (1 de phase II et 3 de phase III). L'étude YU203, une étude de phase II randomisée, a porté sur 402 sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde évolutive et traités par placebo (n = 102), léflunomide 5 mg (n = 95), 10 mg (n = 101) ou 25 mg/jour (n = 104). La durée du traitement était de 6 mois.

Tous les patients sous léflunomide inclus dans les essais de phase III ont reçu une dose initiale de 100 mg pendant 3 jours.

L'étude MN301 a randomisé 358 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde évolutive, traités par léflunomide 20 mg/jour (n = 133), sulfasalazine 2 g/jour (n = 133) ou placebo (n = 92). La durée du traitement était de 6 mois.

L'étude MN303 était une prolongation facultative de 6 mois de l'étude MN301, en aveugle, sans bras placebo, permettant de comparer sur 12 mois le léflunomide par rapport à la sulfasalazine.

L'étude MN302 a randomisé 999 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde évolutive, traités par léflunomide 20 mg/jour (n = 501) ou méthotrexate à 7,5 mg/semaine, augmenté à 15 mg/semaine (n = 498). La supplémentation en acide folique était facultative et utilisée uniquement chez 10 % des patients. La durée du traitement était de 12 mois.

L'étude US301 a randomisé 482 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde évolutive, traités par léflunomide 20 mg/jour (n = 182), par méthotrexate à 7,5 mg/semaine, augmenté à 15 mg/semaine (n = 182), ou par placebo (n = 118). Tous les patients ont reçu 1 mg d'acide folique deux fois par jour. La durée du traitement était de 12 mois.

À la dose quotidienne d'au moins 10 mg (10 à 25 mg dans l'étude YU203, 20 mg dans les études MN301 et US301), le léflunomide s'est avéré significativement supérieur au placebo pour réduire les signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde dans les 3 essais contrôlés par placebo. Le taux de réponse ACR (American College of Rheumatology) dans l'étude YU203 était de 27,7 % pour le placebo, de 31,9 % pour léflunomide 5 mg, de 50,5 % pour léflunomide 10 mg et de 54,5 % pour léflunomide 25 mg/jour. Dans les essais de phase III, les taux de réponses ACR pour léflunomide 20 mg/jour versus placebo ont été respectivement de 54,6 % versus 28,6 % (étude MN301), et de 49,4 % versus 26,3 % (étude US301). Après 12 mois de traitement actif, les taux de réponse ACR chez les patients sous léflunomide ont été de 52,3 % (études MN301/303), de 50,5 % (étude MN302) et de 49,4 % (étude US301), contre 53,8 % (étude MN301/303) chez les patients sous sulfasalazine, et de

64,8 % (étude MN302) et 43,9 % (étude US301) chez les patients sous méthotrexate. Dans l'étude MN302, le léflunomide s'est avéré significativement moins efficace que le méthotrexate. Toutefois, aucune différence significative n'a été observée dans l'étude US301 entre le léflunomide et le méthotrexate sur le plan des principaux critères d'efficacité. Par ailleurs, aucune différence n'a été observée entre le léflunomide et la sulfasalazine (étude MN301). L'effet du traitement par léflunomide est apparent au bout d'un 1 mois, est stabilisé entre 3 et 6 mois et se maintient tout au long du traitement.

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

Population pédiatrique

Le léflunomide a été évalué dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par rapport à une substance active chez 94 patients (47 par bras) présentant une évolution polyarticulaire de la polyarthrite rhumatoïde juvénile (PRJ). Les patients étaient âgés de 3 à 17 ans, présentaient une évolution polyarticulaire évolutive de la PRJ, indépendamment du mode de survenue et étaient naïfs de tout traitement par méthotrexate ou léflunomide. Dans cette étude, les doses d'attaque et d'entretien de léflunomide ont été établies selon trois catégories de poids : < 20 kg, 20-40 kg et > 40 kg. Au bout de 16 semaines de traitement, la différence dans les taux de réponse a été statistiquement significative en faveur du méthotrexate selon la DOI (Definition Of Improvement) de la PRJ $\geq 30\%$ ($p = 0,02$). Chez les patients répondeurs, cette réponse s'est maintenue pendant 48 semaines (voir rubrique 4.2). Les profils d'effets indésirables du léflunomide et du méthotrexate semblent être comparables, mais la dose utilisée chez les patients de plus faible poids ont donné lieu 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 de Leflunomid Sandoz a été démontrée dans l'étude 3L01, une étude contrôlée, randomisée, en double-aveugle, menée 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 s'est avéré significativement supérieur au placebo pour réduire les symptômes d'arthrite chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique : le taux de répondeurs PsARC (Critères de réponse au traitement du rhumatisme psoriasique) a été 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 réalisées après la mise sur le marché

Une étude randomisée a évalué le taux de réponse selon les critères d'efficacité clinique chez des patients naïfs de DMARD ($n = 121$) atteints de PR débutante, ayant reçu 20 mg ou 100 mg de léflunomide dans deux groupes parallèles au cours de la période initiale en double aveugle de trois jours. La période initiale a été suivie d'une période d'entretien ouverte de trois mois, au cours de laquelle les deux groupes ont reçu 20 mg de léflunomide par jour. Aucun bénéfice supplémentaire global n'a été observé dans la population étudiée lors de l'utilisation d'un schéma incluant une dose d'attaque. Les données de sécurité obtenues pour les deux groupes de traitement correspondaient au profil de sécurité connu du léflunomide ; toutefois, l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux et de l'élévation des enzymes hépatiques était généralement plus élevée chez les patients recevant la dose d'attaque de 100 mg de léflunomide.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le léflunomide est rapidement converti en son métabolite actif, l'A771726, par un métabolisme de premier passage (ouverture du cycle) au niveau de la paroi intestinale et du foie. Dans une étude ayant

utilisé le léflunomide radiomarqué au carbone 14 chez trois volontaires en bonne santé, aucune quantité de léflunomide inchangé n'a été décelée dans le plasma, les urines ou les fèces. Toutefois, dans d'autres études, des taux de léflunomide inchangé ont été détectés dans de rares cas dans le plasma, à des concentrations plasmatiques de l'ordre du ng/ml. Le seul métabolite plasmatique radiomarqué détecté était l'A771726. Ce métabolite est responsable de la quasi-totalité de l'activité *in vivo* de Leflunomid Sandoz.

Absorption

Les données sur l'excrétion obtenues dans l'étude avec le léflunomide radiomarqué au carbone 14 montrent qu'au moins 82 à 95 % de la dose sont absorbés. Le temps nécessaire pour atteindre des concentrations plasmatiques maximales du métabolite A771726 est très variable ; des concentrations plasmatiques maximales peuvent être atteintes dans un délai compris entre 1 et 24 heures après une administration unique. Le léflunomide peut être administré avec de la nourriture, la quantité absorbée étant comparable en postprandial et à jeun. Compte tenu de la demi-vie très longue du métabolite A771726 (environ 2 semaines), une dose d'attaque de 100 mg pendant 3 jours a été utilisée dans les études cliniques pour atteindre plus rapidement les taux plasmatiques à l'équilibre de l'A771726. En l'absence d'une dose d'attaque, on estime qu'une période de près de 2 mois de traitement pourrait être nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques à l'équilibre. Dans les études en administration répétée réalisées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les paramètres pharmacocinétiques de l'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 du métabolite A771726 ainsi qu'à la dose quotidienne de léflunomide. A la dose de 20 mg/jour, les concentrations plasmatiques moyennes de l'A771726 à l'état d'équilibre sont d'environ 35 µg/ml. À l'état d'équilibre, les taux plasmatique observés après doses répétées sont environ 33 à 35 fois supérieurs à ceux observés après une dose unique.

Distribution

Dans le plasma humain, le métabolite actif A771726 est largement lié aux protéines (albumine). La fraction non liée de l'A771726 est de 0,62 %. La liaison de l'A 771726 est linéaire pour la fourchette de concentrations thérapeutiques. La liaison plasmatique de l'A771726 est apparue légèrement réduite et plus variable chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'insuffisance rénale chronique. La liaison protéique importante de l'A 771726 pourrait entraîner un déplacement d'autres médicaments à forte liaison protéique. Toutefois, les études d'interaction étudiant la liaison aux protéines plasmatiques, réalisées *in vitro* avec la warfarine à des concentrations cliniquement pertinentes, n'ont montré aucune interaction. Des études similaires ont montré que l'ibuprofène et le diclofénac ne déplaçaient pas l'A 771726, 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 médicaments n'a été augmentée que de 10 à 50 %. Aucun élément n'indique que ces effets aient une signification clinique. L'A771726 a présenté un faible volume de distribution apparent (environ 11 litres), ce qui correspond à une forte liaison protéique. Il n'y a pas de capture préférentielle par les érythrocytes.

Biotransformation

Le léflunomide est métabolisé en un métabolite principal (l'A 771726) et en plusieurs métabolites mineurs, dont le TFMA (4-trifluorométhylaniline). La biotransformation métabolique du léflunomide en A771726 et la métabolisation ultérieure de l'A771726 ne sont pas contrôlées par une seule enzyme, et se sont produites au niveau des fractions cellulaires microsomales et cytosoliques. Les études d'interaction avec la cimétidine (inhibiteur non spécifique du cytochrome P450) et la rifampicine (inducteur non spécifique du cytochrome P450) montrent qu'*in vivo*, les enzymes CYP n'interviennent que faiblement dans le métabolisme du léflunomide.

Élimination

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. Le 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 glucuroconjugés du léflunomide (principalement dans les échantillons relevés à 0 à 24 heures) et un dérivé de l'acide oxanilique de l'A771726. Le principal composant fécal était l'A771726.

Chez l'homme, il a été montré que l'administration d'une suspension orale de charbon activé en poudre ou de colestyramine induit une augmentation rapide et significative de la vitesse d'élimination de l'A771726 ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques (voir rubrique 4.9). On suppose que ces effets reposent sur un mécanisme de dialyse gastro-intestinale et/ou sur l'interruption du recyclage entérohépatique.

Insuffisance rénale

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). La pharmacocinétique de l'A771726 observée chez les patients sous DPCA semble être similaire à celle relevée chez les volontaires en bonne santé. Une élimination plus rapide de l'A771726 a été observée chez les patients hémodialysés, une différence qui n'était pas due à l'extraction du médicament dans le dialysat.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible sur le traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique. Le métabolite actif A771726 se lie de manière importante aux protéines et 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, relevée après une administration orale de léflunomide, a été évaluée chez 73 patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans, présentant une évolution polyarticulaire de la polyarthrite rhumatoïde juvénile (PRJ). Les résultats d'une analyse de cinétique de population ont montré que chez les enfants ayant un poids corporel ≤ 40 kg, l'exposition systémique à l'A771726 (mesurée par la concentration à l'état d'équilibre) est moins élevée que chez les patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

Les données pharmacocinétiques disponibles chez les sujets âgés (> 65 ans) sont limitées, mais elles sont conformes à celles observées chez les adultes plus jeunes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le léflunomide, administré par voie orale ou intrapéritonéale, a été évalué dans 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 panmyélopathie, ce qui reflète le mécanisme d'action de base du composé (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 ne s'est pas avéré mutagène. Toutefois, le métabolite mineur TFMA (4-trifluorométhylaniline) s'est avéré clastogène et a provoqué des mutations ponctuelles *in vitro* ; les informations sont cependant insuffisantes pour évaluer sa capacité à exercer cet effet *in vivo*.

Le léflunomide n'a fait preuve d'aucun potentiel carcinogène lors d'une étude de carcinogénicité menée chez le rat. Lors d'une étude de carcinogénicité menée chez la souris, on a observé une incidence accrue de lymphomes malins chez les mâles du groupe recevant la dose la plus élevée ; cette augmentation est considérée comme imputable à l'action immunosuppressive du léflunomide. Chez les souris femelles, une incidence accrue, dose dépendante, d'adénomes bronchiolo-alvéolaires et de cancers du poumon a été observée. La pertinence des résultats relevés chez la souris pour l'utilisation clinique du léflunomide n'est pas établie.

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 exercé des effets indésirables sur les organes de reproduction masculins dans les études de toxicité en administration répétée. La fécondité n'a pas été réduite.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

lactose monohydraté
hydroxypropylcellulose faiblement substituée
acide tartrique
laurylsulfate de sodium
stéarate de magnésium

Pelliculage :

lécithine (dérivé du soja)
alcool polyvinylique
talc
dioxyde de titane (E171)
gomme de 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

Flacon de 40 ml en PEHD à col large avec bouchon à visser en PP et dessicatif intégré (gel blanc de silice), contenant 10, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

10 mg : BE382715

20 mg : BE382724

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 décembre 2010

Date de dernier renouvellement : 21 août 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 09/2024

Date d'approbation : 10/2025