

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Léflunomide ratiopharm 10 mg, comprimés pelliculés.

Léflunomide ratiopharm 20 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Léflunomide ratiopharm 10 mg, comprimés pelliculés.

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de léflunomide.

Léflunomide ratiopharm 20 mg, comprimés pelliculés.

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de léflunomide.

Excipients à effet notoire

Léflunomide ratiopharm 10 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 76 mg de lactose et 0,06 mg de lécithine de soja.

Léflunomide ratiopharm 20 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 152 mg de lactose et 0,12 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Léflunomide ratiopharm 10 mg, comprimés pelliculés.

Comprimé pelliculé de couleur blanche à pratiquement blanche, de forme ronde, avec un diamètre d'environ 6 mm.

Léflunomide ratiopharm 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 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 de washout (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).

Posologie

- 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.

Populations particulières

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 ratiopharm 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).

Mode d'administration

Léflunomide ratiopharm 10 mg, comprimés pelliculés.

Léflunomide ratiopharm est administré par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide. L'absorption du léflunomide n'est pas affectée par l'ingestion simultanée d'aliments.

Léflunomide ratiopharm 20 mg, comprimés pelliculés.

Léflunomide ratiopharm est administré par voie orale. Les comprimés doivent être avalés 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 hypoprotéïnémie 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 de washout devra être suivie. Cette procédure d'élimination peut être répétée en fonction de l'état clinique du patient.

Concernant la procédure de washout et les mesures recommandées en cas de grossesse désirée ou non, voir rubrique 4.6.

Réactions hépatiques

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 de 20 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 de washout 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 ratiopharm 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 de washout doit être envisagée (voir ci-dessous) pour réduire les taux plasmatiques de l'A771726.

En cas de réactions hématologiques sévères, y compris en cas de pancytopenie, Léflunomide ratiopharm et tout traitement associé par immunosuppresseur doivent être arrêtés et une procédure de washout 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. Puisque 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 de washout (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 bénéfiques/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 ratiopharm et tout autre

traitement associé pouvant être mis en cause doivent être arrêtés et une procédure de washout doit être débutée immédiatement. Un washout complet du léflunomide est essentiel dans de tels cas. Dans de tels cas, une nouvelle exposition au léflunomide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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 de washout 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.

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 de washout, 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 ont été rapportés au cours du traitement par le léflunomide (voir rubrique 4.8). Le risque de survenue 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 du traitement et de mise en oeuvre d'investigations complémentaires appropriées.

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique ont été rapportés chez des patients traités par le léflunomide. La plupart des patients se sont améliorés après l'arrêt léflunomide. 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 le léflunomide développe une neuropathie périphérique, l'arrêt du traitement par le léflunomide et l'instauration de la procédure de washout doivent être envisagés (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.

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 A77 1726 sont mesurées une première fois. Ensuite, les taux plasmatiques du A77 1726 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 de washout

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 de washout 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 total en lactase.

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

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 de washout (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 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 a 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. Ces anomalies ont été réversibles, pour 2 d'entre elles alors que les 2 traitements étaient poursuivis et pour 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 Léflunomide ratiopharm.

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 P450 (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'ASC (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'ASC 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'ASC 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'ASC 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 réduction 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' ASC_{0-24} moyennes de l'éthinylestradiol (1,58 et 1,54 fois, respectivement) et de la C_{max} et de l' ASC_{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 ni un inducteur du CYP2C9. Cependant, une diminution de 25 % du pic de l'INR (International Normalised 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 ratiopharm 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 washout » 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 du washout 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 de l'A771726 (concentration-seuil inférieure à 0,02 mg/L) :

Période d'attente

Les concentrations plasmatiques de l'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 de l'A771726 sont mesurées une première fois.

Ensuite, les taux plasmatiques de l'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 de washout

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 1^{er} 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 washout 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 de washout 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 (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 ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); 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), eosinophilie

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

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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

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, 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 pharmacothérapeutique : 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 / immunosuppresseives, 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 cliniques

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.

Léflunomide ratiopharm

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.

Études 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 ¹⁴C 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* du léflunomide.

Absorption

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 l'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 de l'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 de l'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 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 de l'A771726 et à la dose quotidienne de léflunomide. A la dose de 20 mg / jour, la concentration plasmatique moyenne de l'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 médicaments 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.

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. 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 glucuroconjugués 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 de l'A771726 chez les patients sous DPCA semblent être similaires à ceux constatés chez les volontaires sains. Une élimination plus rapide de l'A771726 a été observée chez les patients hémodialysés et 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 alcool)
Talc
Dioxyde de titane (E171)
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

Flacon de 40 mL en PEHD à large col, avec bouchon à vis en polypropylène comportant une pastille déshydratante intégrée (gel de silice blanc), contenant 30 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.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

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

Léflunomide ratiopharm 10 mg, comprimés pelliculés.

EU/1/10/654/001

EU/1/10/654/002

Léflunomide ratiopharm 20 mg, comprimés pelliculés.

EU/1/10/654/003

EU/1/10/654/004

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

Date de première autorisation : 29 novembre 2010

Date du dernier renouvellement : 19 juin 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
DE-48159 Münster
Allemagne

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
 - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'AMM s'assurera que tous les médecins qui sont susceptibles de prescrire ou d'utiliser Léflunomide ratiopharm ont reçu la documentation éducative destinée aux médecins comprenant :

- le Résumé des Caractéristiques du Produit,
- la fiche médecin.

La fiche médecin devra contenir les messages clés suivants :

- l'existence d'un risque de dommage hépatique sévère. Par conséquent, le contrôle régulier du taux des ALAT (SGPT) pour surveiller la fonction hépatique est important. L'information fournie dans la fiche médecin doit comporter les détails concernant les procédures de diminution, d'arrêt et d'élimination du médicament en cas d'élévation du taux des ALAT.
- le risque identifié de toxicité hépatique ou hématologique synergique associé à une administration concomitante de médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie(exemple méthotrexate).
- l'existence d'un risque de tératogénicité. Par conséquent, la grossesse doit être évitée jusqu'à ce que les taux plasmatiques du léflunomide atteignent un niveau approprié. Les médecins et les patients devront être informés de la disponibilité d'un service d'analyse permettant de surveiller les taux plasmatiques du léflunomide.
- le risque d'infections, incluant les infections opportunistes, et la contre-indication d'utilisation chez les patients immunodéprimés.
- la nécessité de sensibiliser les patients sur les risques importants associés au traitement par le léflunomide et les précautions adéquates à prendre pendant le traitement.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tout changement intervenant dans le profil de sécurité du médicament de référence impliquant des modifications dans le plan de gestion des risques ou dans la notice d'information du produit soit immédiatement intégré pour Léflunomide ratiopharm.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Léflunomide ratiopharm 10 mg comprimés pelliculés
léflunomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de léflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de la lécithine de soja. Voir notice pour information complémentaire.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
30 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Maintenir le flacon bien fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

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

EU/1/10/654/001 30 comprimés pelliculés
EU/1/10/654/002 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Léflunomide ratiopharm 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Léflunomide ratiopharm 10 mg comprimés
léflunomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg de léflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de la lécithine de soja. Voir notice pour information complémentaire.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé
30 comprimés
100 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Maintenir le flacon bien fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ratiopharm GmbH

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

EU/1/10/654/001 30 comprimés pelliculés
EU/1/10/654/002 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Léflunomide ratiopharm 20 mg comprimés pelliculés
léflunomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de léflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de la lécithine de soja. Voir notice pour information complémentaire.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
30 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Maintenir le flacon bien fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

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

EU/1/10/654/003 30 comprimés pelliculés
EU/1/10/654/004 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Léflunomide ratiopharm 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Léflunomide ratiopharm 20 mg comprimés
léflunomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 20 mg de léflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de la lécithine de soja. Voir notice pour information complémentaire.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé
30 comprimés
100 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Maintenir le flacon bien fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ratiopharm GmbH

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

EU/1/10/654/003 30 comprimés pelliculés
EU/1/10/654/004 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Léflunomide ratiopharm 10 mg, comprimés pelliculés léflunomide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Léflunomide ratiopharm et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Léflunomide ratiopharm
3. Comment prendre Léflunomide ratiopharm
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Léflunomide ratiopharm
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Léflunomide ratiopharm et dans quels cas est-il utilisé

Léflunomide ratiopharm contient la substance active léflunomide, qui appartient à un groupe de médicaments appelés médicaments antirhumatismaux.

Léflunomide ratiopharm est utilisé chez l'adulte pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active ou du rhumatisme psoriasique actif.

Les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde comprennent inflammation des articulations, gonflement, difficulté à se déplacer et douleur. Les autres symptômes qui affectent le corps dans sa globalité comprennent perte d'appétit, fièvre, perte d'énergie et anémie (manque de globules rouges).

Les symptômes du rhumatisme psoriasique actif comprennent inflammation des articulations, gonflement, difficulté à se déplacer, douleur et plaques rouges cutanées, peau squameuse (lésions cutanées).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Léflunomide ratiopharm

Ne prenez jamais Léflunomide ratiopharm

- si vous avez déjà présenté une réaction **allergique** au léflunomide (notamment une réaction cutanée grave, souvent accompagnée de fièvre, de douleur aux articulations, de plaques rouges cutanées ou cloques comme un syndrome de Stevens-Johnson), aux arachides, au soja, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6), ou si vous êtes allergique au térlunomide (utilisé dans le traitement de la sclérose en plaque),
- si vous avez **un problème de foie**,
- si vous avez **une insuffisance rénale** modérée à sévère,
- si vous avez une sévère diminution des **protéines dans le sang** (hypoprotéinémie),
- si vous souffrez d'une maladie qui diminue vos **défenses immunitaires**, (par exemple SIDA),

- si vous avez une anomalie **de moelle osseuse**, ou si vous avez un nombre faible de globules rouges ou blancs dans le sang ou un nombre de plaquettes sanguines diminué,
- si vous présentez **une infection grave**,
- si vous êtes **enceinte**, si vous pensez que vous pourriez être enceinte ou si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Léflunomide ratiopharm :

- si vous avez déjà souffert d'une **inflammation des poumons** (maladie pulmonaire interstitielle).
- si vous avez déjà eu la **tuberculose** ou si vous avez été en contact avec une personne qui a ou a eu la tuberculose. Votre médecin pourra effectuer des examens pour voir si vous avez la tuberculose.
- si vous êtes **un homme** désireux d'avoir un enfant. Comme il ne peut être exclu que Léflunomide ratiopharm passe dans le sperme, une contraception fiable doit être utilisée pendant le traitement par Léflunomide ratiopharm. Les hommes désireux d'avoir un enfant doivent contacter leur médecin, qui pourra leur conseiller d'arrêter Léflunomide ratiopharm et de prendre certains médicaments pour éliminer Léflunomide ratiopharm de leur organisme de façon rapide et suffisante. Un examen biologique devra ensuite être effectué afin de confirmer que Léflunomide ratiopharm a été suffisamment éliminé. Il faudra alors attendre encore au moins 3 mois avant de procréer.
- si vous devez passer **un examen sanguin spécifique (taux de calcium)**. Des taux de calcium faussement faibles peuvent être détectés.

Léflunomide ratiopharm peut occasionnellement être à l'origine de problèmes sanguins, de foie, de poumons ou de troubles au niveau des nerfs des bras ou des jambes. Il peut aussi causer des réactions allergiques graves (y compris un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [DRESS]) ou augmenter le risque d'infection sévère. Pour plus d'information, veuillez lire la rubrique 4 (Effets indésirables éventuels).

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse se présente initialement comme des symptômes évocateurs de la grippe et une éruption sur le visage, puis une éruption étendue, avec élévation de la température, augmentation des enzymes du foie et d'un type de cellules sanguines (éosinophiles) sur les examens sanguins, et gonflement des ganglions lymphatiques.

Votre médecin procèdera à des **examens sanguins** à intervalles réguliers, avant et durant le traitement avec Léflunomide ratiopharm, afin de surveiller vos cellules sanguines et votre foie. Votre médecin contrôlera aussi votre pression artérielle régulièrement car Léflunomide ratiopharm peut être à l'origine d'augmentation de la pression artérielle.

Si vous souffrez de diarrhée chronique inexpliquée, faites-en part à votre médecin. Votre médecin peut effectuer des tests supplémentaires pour établir un diagnostic différentiel.

Informez votre médecin si vous développez un ulcère cutané pendant le traitement par Léflunomide ratiopharm (voir également rubrique 4).

Enfants et adolescents

Il est déconseillé d'utiliser Léflunomide ratiopharm chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Léflunomide ratiopharm

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci inclut les médicaments obtenus sans ordonnance.

Ceci est particulièrement important si vous prenez :

- d'autres médicaments habituellement prescrits dans la **polyarthrite rhumatoïde** [comme les antipaludéens (par exemple chloroquine et hydroxychloroquine), les sels d'or par voie

- intramusculaire ou orale, la D-pénicillamine, l'azathioprine et d'autres immunosuppresseurs (par exemple le méthotrexate) car leur association n'est pas souhaitable,
- de la warfarine et d'autres médicaments oraux utilisés pour fluidifier le sang, car une surveillance est nécessaire pour réduire le risque d'effets secondaires de ce médicament,
 - du tériflunomide prescrit dans la sclérose en plaques,
 - du répaglinide, de la pioglitazone, du natéglinide ou de la rosiglitazone prescrits dans le diabète,
 - de la daunorubicine, de la doxorubicine, du paclitaxel ou du topotécan prescrits dans le cancer,
 - de la duloxétine prescrite dans la dépression, l'incontinence urinaire ou dans la maladie rénale du patient diabétique,
 - de l'alosétron pour la prise en charge de la diarrhée sévère,
 - de la théophylline prescrite dans l'asthme,
 - de la tizanidine, un relaxant musculaire,
 - un contraceptif oral (contenant de l'éthinylestradiol et du levonorgestrel),
 - du céfaclor, de la benzylpenicilline (pénicilline G), de la ciprofloxacine prescrits pour les infections,
 - de l'indométacine, du kétoprofène prescrits dans la douleur ou l'inflammation,
 - du furosémide prescrit dans la maladie cardiaque (diurétique),
 - de la zidovudine prescrit dans l'infection à VIH,
 - de la rosuvastatine, de la simvastatine, de l'atorvastatine, de la pravastatine prescrits dans l'hypercholestérolémie (cholestérol élevé),
 - de la sulfasalazine prescrite dans la maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou la polyarthrite rhumatoïde,
 - **de la colestyramine (utilisée pour traiter les taux élevés de lipides) ou du charbon activé** (utilisé dans le traitement de la diarrhée) réduisent tous deux la quantité de Léflunomide ratiopharm absorbée par l'organisme et peuvent par conséquent réduire son effet thérapeutique.

Si vous prenez déjà un **anti-inflammatoire** non stéroïdien (AINS) et/ou **des corticoïdes**, vous pouvez continuer à les prendre après avoir débuté Léflunomide ratiopharm.

Vaccins

Si vous devez être vacciné, parlez-en à votre médecin. Une vaccination par des vaccins vivants atténués ne devrait pas être réalisée pendant le traitement par Léflunomide ratiopharm et pendant un certain temps après l'arrêt du traitement.

Léflunomide ratiopharm avec des aliments, boissons et de l'alcool

Léflunomide ratiopharm peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Il est déconseillé de boire de l'alcool au cours d'un traitement par Léflunomide ratiopharm ; la prise d'alcool en même temps que Léflunomide ratiopharm peut nuire à votre foie.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Léflunomide ratiopharm si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pourriez être enceinte. Si vous êtes enceinte ou si vous le devenez alors que vous prenez Léflunomide ratiopharm, le risque d'avoir un enfant avec des malformations congénitales graves est augmenté. Les femmes **en âge de procréer** n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable ne doivent pas prendre Léflunomide ratiopharm.

Si vous envisagez de débuter une grossesse après l'arrêt du traitement par Léflunomide ratiopharm, il est important d'en avertir votre médecin ; après l'arrêt du traitement par Léflunomide ratiopharm, il vous faudra attendre 2 ans mais ce délai peut être réduit à quelques semaines en prenant certains médicaments qui accélèrent l'élimination de Léflunomide ratiopharm.

Dans tous les cas, un examen biologique devra confirmer que Léflunomide ratiopharm a été suffisamment éliminé de votre organisme et vous devrez attendre encore au moins 1 mois avant de débuter une grossesse.

Pour de plus amples informations sur les tests de laboratoire, contactez votre médecin.

Si vous pensez être enceinte pendant le traitement par Léflunomide ratiopharm ou dans les 2 ans après l'arrêt du traitement, vous devez en avvertir **immédiatement** votre médecin pour faire pratiquer un test de grossesse. Si le test confirme que vous êtes enceinte, votre médecin peut vous proposer un traitement qui permet d'éliminer Léflunomide ratiopharm rapidement et suffisamment de votre organisme. Ce traitement peut permettre de diminuer le risque pour votre enfant.

Ne prenez pas Léflunomide ratiopharm **si vous allaitez** votre enfant, car le léflunomide passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Léflunomide ratiopharm peut être à l'origine d'étourdissements qui pourraient diminuer votre capacité à vous concentrer et à réagir. Ne conduisez pas de véhicules, ou n'utilisez pas de machines si vous sentez que votre capacité à vous concentrer et à réagir est diminuée.

Léflunomide ratiopharm contient du lactose

Si vous avez été informé par votre médecin que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Léflunomide ratiopharm contient du sodium

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

Léflunomide ratiopharm contient de la lécithine de soja

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

3. Comment prendre Léflunomide ratiopharm

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose initiale habituelle de Léflunomide ratiopharm est de 100 mg, une fois par jour, pendant les trois premiers jours. Par la suite, la plupart des patients ont besoin de :

- Pour la polyarthrite rhumatoïde : 10 ou 20 mg de Léflunomide ratiopharm par jour, selon la gravité de la maladie.
- Pour le rhumatisme psoriasique actif : 20 mg de Léflunomide ratiopharm par jour.

Avalez les comprimés **entiers** avec un verre **d'eau**.

Il pourrait se passer 4 semaines ou plus avant que vous ne commenciez à sentir une amélioration de votre état. Certains patients peuvent même continuer à ressentir une amélioration au-delà de 4 à 6 mois de traitement.

Vous devrez prendre Léflunomide ratiopharm normalement pendant une période prolongée.

Si vous avez pris plus de Léflunomide ratiopharm que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris plus de comprimés de Léflunomide ratiopharm que vous ne deviez, contactez votre médecin habituel ou un autre médecin. Si possible, emmenez vos comprimés ou votre flacon avec vous pour les montrer au médecin.

Si vous oubliez de prendre Léflunomide ratiopharm :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez, à moins que l'heure de la dose suivante ne soit proche. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez votre traitement et prévenez **immédiatement** votre médecin :

- si vous ressentez une sensation de **faiblesse**, d'étourdissement ou si vous avez des **difficultés à respirer**, car ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique grave,
- si vous développez **un rash** (éruption cutanée) ou **des lésions des muqueuses** (par exemple aphtes dans la bouche), car cela peut indiquer le développement de réactions graves de la peau ou des muqueuses pouvant quelquefois mettre en jeu le pronostic vital (Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [DRESS]), voir rubrique 2.

Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous présentez :

- **pâleur, fatigue**, tendance accrue aux **ecchymoses**, qui peuvent suggérer l'existence de perturbations sanguines liées à un déséquilibre entre les différents types de cellules constituant le sang,
- **fatigue, douleurs abdominales** ou **jaunisse** (coloration jaune des yeux ou de la peau), qui peuvent traduire des affections graves telles qu'insuffisance hépatique d'évolution parfois fatale,
- des symptômes évocateurs **d'infection** tels que **fièvre, mal de gorge** ou **toux**, car ce médicament peut augmenter le risque de développer une infection sévère, pouvant mettre le pronostic vital en danger,
- **toux** ou **difficultés à respirer**. De tels symptômes peuvent traduire le développement d'une affection du poumon (atteinte pulmonaire interstitielle ou hypertension pulmonaire),
- des picotements inhabituels, une faiblesse ou des douleurs dans les mains ou les pieds. De tels symptômes peuvent traduire des troubles au niveau des nerfs (neuropathie périphérique).

Effets indésirables fréquents de Léflunomide ratiopharm (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- légère diminution du nombre de globules blancs (leucopénie),
- réactions allergiques légères,
- perte d'appétit, perte de poids (généralement non significative),
- fatigue,
- maux de tête, étourdissements,
- sensations cutanées anormales comme des fourmillements (paresthésies),
- légère augmentation de la pression artérielle,
- colite,
- diarrhée,
- nausées, vomissements,
- lésions de la muqueuse buccale (par exemple inflammation de la bouche, aphtes buccaux),
- douleurs abdominales,
- augmentation des paramètres hépatiques aux examens de sang,
- augmentation de la perte des cheveux,
- eczéma, sécheresse cutanée, éruptions, démangeaisons,
- tendinite (douleur due à une inflammation de la membrane entourant les tendons, généralement aux mains ou aux pieds),
- augmentation de certaines enzymes dans le sang (créatine phosphokinase),
- troubles au niveau des nerfs des bras ou des jambes (neuropathie périphérique).

Effets indésirables peu fréquents de Léflunomide ratiopharm (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- diminution du nombre de globules rouges (anémie) et diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombopénie),
- diminution du taux sanguin de potassium,
- anxiété,
- altérations du goût,
- urticaire,
- rupture tendineuse,
- augmentation des graisses dans le sang (cholestérol et triglycérides),
- diminution du taux de phosphate dans le sang.

Effets indésirables rares de Léflunomide ratiopharm (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- augmentation du nombre de cellules sanguines appelées éosinophiles, diminution modérée du nombre de globules blancs (leucopénie) et diminution du nombre de toutes les cellules sanguines (pancytopénie),
- augmentation importante de la pression artérielle,
- inflammation des poumons (atteinte pulmonaire interstitielle),
- les examens sanguins peuvent mettre en évidence une augmentation des paramètres hépatiques qui peuvent évoluer vers des affections graves telles qu'hépatite et jaunisse,
- infections graves telles que septicémies pouvant être d'évolution fatale,
- augmentation dans le sang de certaines enzymes (lactate déshydrogénase).

Effets indésirables très rares de Léflunomide ratiopharm (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- diminution importante du nombre de globules blancs (agranulocytose),
- réactions allergiques sévères et potentiellement graves,
- inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite; y compris vascularite cutanée nécrosante),
- inflammation du pancréas (pancréatite),
- atteinte hépatique grave telle qu'insuffisance hépatique ou destruction des cellules hépatiques, pouvant être fatale,
- réactions cutanées sévères pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital (Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe).

D'autres effets indésirables tels que insuffisance rénale, diminution du taux d'acide urique dans le sang, hypertension pulmonaire, infertilité masculine (réversible après l'arrêt du traitement par ce médicament), lupus cutané (caractérisé par une éruption/une rougeur sur les zones cutanées exposées à la lumière), psoriasis (nouveau ou aggravation), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) et ulcère cutané (plaie ronde et ouverte dans la peau à travers laquelle les tissus sous-jacents peuvent être vus) peuvent également être observés avec une fréquence indéterminée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Léflunomide ratiopharm

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Léflunomide ratiopharm

- La substance active est le léflunomide.
Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de léflunomide.
- Les autres composants sont : lactose monohydraté, hydroxypropyl cellulose de basse substitution, acide tartrique, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium dans le noyau du comprimé, ainsi que lécithine (fèves de soja), poly(vinyl alcool), talc, dioxyde de titane (E171) et gomme xanthane dans le pelliculage.

Comment se présente Léflunomide ratiopharm et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Léflunomide ratiopharm 10 mg sont de couleur blanche à pratiquement blanche, de forme ronde, avec un diamètre d'environ 6 mm.

Les comprimés pelliculés sont fournis en flacons.

Des conditionnements de 30 et 100 comprimés pelliculés par flacon sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché:

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3,
89079 Ulm
Allemagne

Fabricant :

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Allemagne

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

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

Notice: Information de l'utilisateur

Léflunomide ratiopharm 20 mg, comprimés pelliculés léflunomide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Léflunomide ratiopharm et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Léflunomide ratiopharm
3. Comment prendre Léflunomide ratiopharm
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Léflunomide ratiopharm
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Léflunomide ratiopharm et dans quels cas est-il utilisé

Léflunomide ratiopharm contient la substance active léflunomide, qui appartient à un groupe de médicaments appelés médicaments antirhumatismaux.

Léflunomide ratiopharm est utilisé chez l'adulte pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active ou du rhumatisme psoriasique actif.

Les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde comprennent inflammation des articulations, gonflement, difficulté à se déplacer et douleur. Les autres symptômes qui affectent le corps dans sa globalité comprennent perte d'appétit, fièvre, perte d'énergie et anémie (manque de globules rouges).

Les symptômes du rhumatisme psoriasique actif comprennent inflammation des articulations, gonflement, difficulté à se déplacer, douleur et plaques rouges cutanées, peau squameuse (lésions cutanées).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Léflunomide ratiopharm

Ne prenez jamais Léflunomide ratiopharm

- si vous avez déjà présenté une réaction **allergique** au léflunomide (notamment une réaction cutanée grave, souvent accompagnée de fièvre, de douleur aux articulations, de plaques rouges cutanées ou cloques comme un syndrome de Stevens-Johnson), aux arachides, au soja, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6), ou si vous êtes allergique au térlunomide (utilisé dans le traitement de la sclérose en plaque),
- si vous avez **un problème de foie**,
- si vous avez **une insuffisance rénale** modérée à sévère,
- si vous avez une sévère diminution des **protéines dans le sang** (hypoprotéïnémie),
- si vous souffrez d'une maladie qui diminue vos **défenses immunitaires**, (par exemple SIDA),

- si vous avez une anomalie **de moelle osseuse**, ou si vous avez un nombre faible de globules rouges ou blancs dans le sang ou un nombre de plaquettes sanguines diminué,
- si vous présentez **une infection grave**,
- si vous êtes **enceinte**, si vous pensez que vous pourriez être enceinte ou si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Léflunomide ratiopharm :

- si vous avez déjà souffert d'une **inflammation des poumons** (maladie pulmonaire interstitielle).
- si vous avez déjà eu la **tuberculose** ou si vous avez été en contact avec une personne qui a ou a eu la tuberculose. Votre médecin pourra effectuer des examens pour voir si vous avez la tuberculose.
- si vous êtes **un homme** désireux d'avoir un enfant. Comme il ne peut être exclu que Léflunomide ratiopharm passe dans le sperme, une contraception fiable doit être utilisée pendant le traitement par Léflunomide ratiopharm. Les hommes désireux d'avoir un enfant doivent contacter leur médecin, qui pourra leur conseiller d'arrêter Léflunomide ratiopharm et de prendre certains médicaments pour éliminer Léflunomide ratiopharm de leur organisme de façon rapide et suffisante. Un examen biologique devra ensuite être effectué afin de confirmer que Léflunomide ratiopharm a été suffisamment éliminé. Il faudra alors attendre encore au moins 3 mois avant de procréer.
- si vous devez passer **un examen sanguin spécifique (taux de calcium)**. Des taux de calcium faussement faibles peuvent être détectés.

Léflunomide ratiopharm peut occasionnellement être à l'origine de problèmes sanguins, de foie, de poumons ou de troubles au niveau des nerfs des bras ou des jambes. Il peut aussi causer des réactions allergiques graves (y compris un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [DRESS]) ou augmenter le risque d'infection sévère. Pour plus d'information, veuillez lire la rubrique 4 (Quels sont les effets indésirables éventuels).

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse se présente initialement comme des symptômes évocateurs de la grippe et une éruption sur le visage, puis une éruption étendue, avec élévation de la température, augmentation des enzymes du foie et d'un type de cellules sanguines (éosinophiles) sur les examens sanguins, et gonflement des ganglions lymphatiques.

Votre médecin procèdera à des **examens sanguins** à intervalles réguliers, avant et durant le traitement avec Léflunomide ratiopharm, afin de surveiller vos cellules sanguines et votre foie. Votre médecin contrôlera aussi votre pression artérielle régulièrement car Léflunomide ratiopharm peut être à l'origine d'augmentation de la pression artérielle.

Si vous souffrez de diarrhée chronique inexpliquée, faites-en part à votre médecin. Votre médecin peut effectuer des tests supplémentaires pour établir un diagnostic différentiel.

Informez votre médecin si vous développez un ulcère cutané pendant le traitement par Léflunomide ratiopharm (voir également rubrique 4).

Enfants et adolescents

Il est déconseillé d'utiliser Léflunomide ratiopharm chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Léflunomide ratiopharm

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci inclut les médicaments obtenus sans ordonnance.

Ceci est particulièrement important si vous prenez :

- d'autres médicaments habituellement prescrits dans la **polyarthrite rhumatoïde** [comme les antipaludéens (par exemple chloroquine et hydroxychloroquine), les sels d'or par voie

- intramusculaire ou orale, la D-pénicillamine, l'azathioprine et d'autres immunosuppresseurs (par exemple le méthotrexate) car leur association n'est pas souhaitable,
- de la warfarine et d'autres médicaments oraux utilisés pour fluidifier le sang, car une surveillance est nécessaire pour réduire le risque d'effets secondaires de ce médicament,
 - du tériflunomide prescrit dans la sclérose en plaques,
 - du répaglinide, de la pioglitazone, du natéglinide ou de la rosiglitazone prescrits dans le diabète,
 - de la daunorubicine, de la doxorubicine, du paclitaxel ou du topotécan prescrits dans le cancer,
 - de la duloxétine prescrite dans la dépression, l'incontinence urinaire ou dans la maladie rénale du patient diabétique,
 - de l'alosétron pour la prise en charge de la diarrhée sévère,
 - de la théophylline prescrite dans l'asthme,
 - de la tizanidine, un relaxant musculaire,
 - un contraceptif oral (contenant de l'éthinylestradiol et du levonorgestrel),
 - du céfaclor, de la benzylpenicilline (pénicilline G), de la ciprofloxacine prescrits pour les infections,
 - de l'indométacine, du kétoprofène prescrits dans la douleur ou l'inflammation,
 - du furosémide prescrit dans la maladie cardiaque (diurétique),
 - de la zidovudine prescrit dans l'infection à VIH,
 - de la rosuvastatine, de la simvastatine, de l'atorvastatine, de la pravastatine prescrits dans l'hypercholestérolémie (cholestérol élevé),
 - de la sulfasalazine prescrite dans la maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou la polyarthrite rhumatoïde,
 - **de la colestyramine (utilisée pour traiter les taux élevés de lipides) ou du charbon activé** (utilisé dans le traitement de la diarrhée) réduisent tous deux la quantité de Léflunomide ratiopharm absorbée par l'organisme et peuvent par conséquent réduire son effet thérapeutique.

Si vous prenez déjà un **anti-inflammatoire** non stéroïdien (AINS) et/ou **des corticoïdes**, vous pouvez continuer à les prendre après avoir débuté Léflunomide ratiopharm.

Vaccins

Si vous devez être vacciné, parlez-en à votre médecin. Une vaccination par des vaccins vivants atténués ne devrait pas être réalisée pendant le traitement par Léflunomide ratiopharm et pendant un certain temps après l'arrêt du traitement.

Léflunomide ratiopharm avec des aliments, boissons et de l'alcool

Léflunomide ratiopharm peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Il est déconseillé de boire de l'alcool au cours d'un traitement par Léflunomide ratiopharm ; la prise d'alcool en même temps que Léflunomide ratiopharm peut nuire à votre foie.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Léflunomide ratiopharm si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pourriez être enceinte. Si vous êtes enceinte ou si vous le devenez alors que vous prenez Léflunomide ratiopharm, le risque d'avoir un enfant avec des malformations congénitales graves est augmenté. Les femmes **en âge de procréer** n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable ne doivent pas prendre Léflunomide ratiopharm.

Si vous envisagez de débiter une grossesse après l'arrêt du traitement par Léflunomide ratiopharm, il est important d'en avertir votre médecin car il faudra s'assurer qu'il n'y a plus aucune trace de Léflunomide ratiopharm dans votre organisme avant d'essayer d'être enceinte. Après l'arrêt du traitement par Léflunomide ratiopharm, il vous faudra attendre 2 ans. Ce délai peut être réduit à quelques semaines en prenant certains médicaments qui accélèrent l'élimination de Léflunomide ratiopharm.

Dans tous les cas, un examen biologique devra confirmer que Léflunomide ratiopharm a été suffisamment éliminé de votre organisme et vous devrez attendre encore au moins 1 mois avant de débiter une grossesse.

Pour de plus amples informations sur les tests de laboratoire, contactez votre médecin.

Si vous pensez être enceinte pendant le traitement par Léflunomide ratiopharm ou dans les 2 ans après l'arrêt du traitement, vous devez en avertir **immédiatement** votre médecin pour faire pratiquer un test de grossesse. Si le test confirme que vous êtes enceinte, votre médecin peut vous proposer un traitement qui permet d'éliminer Léflunomide ratiopharm rapidement et suffisamment de votre organisme. Ce traitement peut permettre de diminuer le risque pour votre enfant.

Ne prenez pas Léflunomide ratiopharm **si vous allaitez** votre enfant, car le léflunomide passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Léflunomide ratiopharm peut être à l'origine d'étourdissements qui pourraient diminuer votre capacité à vous concentrer et à réagir. Ne conduisez pas de véhicules, ou n'utilisez pas de machines si vous sentez que votre capacité à vous concentrer et à réagir est diminuée.

Léflunomide ratiopharm contient du lactose

Si vous avez été informé par votre médecin que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Léflunomide ratiopharm contient du sodium

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

Léflunomide ratiopharm contient de la lécithine de soja

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

3. Comment prendre Léflunomide ratiopharm

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose initiale habituelle de Léflunomide ratiopharm est de 100 mg, une fois par jour, pendant les trois premiers jours. Par la suite, la plupart des patients ont besoin de :

- Pour la polyarthrite rhumatoïde : 10 ou 20 mg de Léflunomide ratiopharm par jour, selon la gravité de la maladie.
- Pour le rhumatisme psoriasique actif : 20 mg de Léflunomide ratiopharm par jour.

Prenez les comprimés avec beaucoup **d'eau**.

Il pourrait se passer 4 semaines ou plus avant que vous ne commenciez à sentir une amélioration de votre état. Certains patients peuvent même continuer à ressentir une amélioration au-delà de 4 à 6 mois de traitement.

Vous devrez prendre Léflunomide ratiopharm normalement pendant une période prolongée.

Si vous avez pris plus de Léflunomide ratiopharm que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris plus de comprimés de Léflunomide ratiopharm que vous ne deviez, contactez votre médecin habituel ou un autre médecin. Si possible, emmenez vos comprimés ou votre flacon avec vous pour les montrer au médecin.

Si vous oubliez de prendre Léflunomide ratiopharm :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez, à moins que l'heure de la dose suivante ne soit proche. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez votre traitement et prévenez **immédiatement** votre médecin :

- si vous ressentez une sensation de **faiblesse**, d'étourdissement ou si vous avez des **difficultés à respirer**, car ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique grave,
- si vous développez **un rash** (éruption cutanée) ou **des lésions des muqueuses** (par exemple aphtes dans la bouche), car cela peut indiquer le développement de réactions graves de la peau ou des muqueuses pouvant quelquefois mettre en jeu le pronostic vital (Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [DRESS]), voir rubrique 2.

Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous présentez :

- **pâleur, fatigue**, tendance accrue aux **ecchymoses**, qui peuvent suggérer l'existence de perturbations sanguines liées à un déséquilibre entre les différents types de cellules constituant le sang,
- **fatigue, douleurs abdominales** ou **jaunisse** (coloration jaune des yeux ou de la peau), qui peuvent traduire des affections graves telles qu'insuffisance hépatique d'évolution parfois fatale,
- des symptômes évocateurs **d'infection** tels que **fièvre, mal de gorge** ou **toux**, car ce médicament peut augmenter le risque de développer une infection sévère, pouvant mettre le pronostic vital en danger,
- **toux** ou **difficultés à respirer**. De tels symptômes peuvent traduire le développement d'une affection du poumon (atteinte pulmonaire interstitielle ou hypertension pulmonaire),
- des picotements inhabituels, une faiblesse ou des douleurs dans les mains ou les pieds. De tels symptômes peuvent traduire des troubles au niveau des nerfs (neuropathie périphérique).

Effets indésirables fréquents de Léflunomide ratiopharm (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- légère diminution du nombre de globules blancs (leucopénie),
- réactions allergiques légères,
- perte d'appétit, perte de poids (généralement non significative),
- fatigue,
- maux de tête, étourdissements,
- sensations cutanées anormales comme des fourmillements (paresthésies),
- légère augmentation de la pression artérielle,
- colite,
- diarrhée,
- nausées, vomissements,
- lésions de la muqueuse buccale (par exemple inflammation de la bouche, aphtes buccaux),
- douleurs abdominales,
- augmentation des paramètres hépatiques aux examens de sang,
- augmentation de la perte des cheveux,
- eczéma, sécheresse cutanée, éruptions, démangeaisons,
- tendinite (douleur due à une inflammation de la membrane entourant les tendons, généralement aux mains ou aux pieds),

- augmentation de certaines enzymes dans le sang (créatine phosphokinase),
- troubles au niveau des nerfs des bras ou des jambes (neuropathie périphérique).

Effets indésirables peu fréquents de Léflunomide ratiopharm (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- diminution du nombre de globules rouges (anémie) et diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombopénie),
- diminution du taux sanguin de potassium,
- anxiété,
- altérations du goût,
- urticaire,
- rupture tendineuse,
- augmentation des graisses dans le sang (cholestérol et triglycérides),
- diminution du taux de phosphate dans le sang.

Effets indésirables rares de Léflunomide ratiopharm (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- augmentation du nombre de cellules sanguines appelées éosinophiles, diminution modérée du nombre de globules blancs (leucopénie) et diminution du nombre de toutes les cellules sanguines (pancytopénie),
- augmentation importante de la pression artérielle,
- inflammation des poumons (atteinte pulmonaire interstitielle),
- les examens sanguins peuvent mettre en évidence une augmentation des paramètres hépatiques qui peuvent évoluer vers des affections graves telles qu'hépatite et jaunisse,
- infections graves telles que septicémies pouvant être d'évolution fatale,
- augmentation dans le sang de certaines enzymes (lactate déshydrogénase).

Effets indésirables très rares de Léflunomide ratiopharm (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- diminution importante du nombre de globules blancs (agranulocytose),
- réactions allergiques sévères et potentiellement graves,
- inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite; y compris vascularite cutanée nécrosante),
- inflammation du pancréas (pancréatite),
- atteinte hépatique grave telle qu'insuffisance hépatique ou destruction des cellules hépatiques, pouvant être fatale,
- réactions cutanées sévères pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital (Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe).

D'autres effets indésirables tels que insuffisance rénale, diminution du taux d'acide urique dans le sang, hypertension pulmonaire, infertilité masculine (réversible après l'arrêt du traitement par ce médicament), lupus cutané (caractérisé par une éruption/une rougeur sur les zones cutanées exposées à la lumière), psoriasis (nouveau ou aggravation) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) et ulcère cutané (plaie ronde et ouverte dans la peau à travers laquelle les tissus sous-jacents peuvent être vus) peuvent également être observés avec une fréquence indéterminée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Léflunomide ratiopharm

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Léflunomide ratiopharm

- La substance active est le léflunomide.
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de léflunomide.
- Les autres composants sont : lactose monohydraté, hydroxypropyl cellulose de basse substitution, acide tartrique, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium dans le noyau du comprimé, ainsi que lécithine (fèves de soja), poly(vinyl alcool), talc, dioxyde de titane (E171) et gomme xanthane dans le pelliculage.

Comment se présente Léflunomide ratiopharm et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Léflunomide ratiopharm 20 mg sont 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. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

Les comprimés pelliculés sont fournis en flacons.

Des conditionnements de 30 et 100 comprimés pelliculés par flacon sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché:

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3,
89079 Ulm
Allemagne

Fabricant :

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Allemagne

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH

Тел.: +359 24899585

Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland

Tel: +44 2075407117

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

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