

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pr<sub>pms</sub>-LEFLUNOMIDE**

Comprimés de léflunomide, norme maison

10 mg et 20 mg

Antirhumatismal, immunomodulateur

**HARMASCIENCE INC.**  
6111 Avenue Royalmount, bureau 100  
Montréal, Québec  
H4P 2T4

Date de révision :  
27 janvier 2016

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

Numéro de contrôle de la soumission: 190194

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	3
<b>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT</b> .....	3
<b>INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE</b> .....	3
<b>CONTRE-INDICATIONS</b> .....	3
<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	5
<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	15
<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	21
<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	26
<b>SURDOSAGE</b> .....	<b>27</b>
<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	27
<b>ENTREPOSAGE ET STABILITÉ</b> .....	31
<b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	31
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	32
<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	32
<b>ESSAIS CLINIQUES</b> .....	33
<b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE</b> .....	42
<b>TOXICOLOGIE</b> .....	47
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	59
<b>PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS</b> .....	69

Pr **pms-LEFLUNOMIDE**  
Comprimés de léflunomide, norme maison

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés pelliculés dosés à 10 mg et à 20 mg	Alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), amidon de maïs, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, lactose, polyéthylène glycol, povidone, et talc. Les comprimés à 20 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer jaune.

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

**pms-LEFLUNOMIDE (léflunomide) doit être uniquement prescrit par des médecins qui connaissent très bien les profils d'efficacité et d'innocuité de ce médicament et qui possèdent une expérience clinique dans le traitement des maladies rhumatoïdes.**

L'emploi de pms-LEFLUNOMIDE est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde évolutive chez l'adulte.

**Personnes âgées (> 65 ans) :**

Aucun ajustement posologique ne s'impose chez les patients âgés de plus de 65 ans.

**Enfants (< 18 ans) :**

L'emploi de pms-LEFLUNOMIDE est contre-indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

**CONTRE-INDICATIONS**

L'emploi de léflunomide est contre-indiqué chez les patients suivants :

- 1) Patients qui présentent une hypersensibilité connue au léflunomide (particulièrement des antécédents de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique ou d'érythème exsudatif multiforme), au tériflunomide ou à l'un des ingrédients de pms-LEFLUNOMIDE.

- 2) Compte tenu du manque de données cliniques sur les 3 populations suivantes de patients, le léflunomide ne doit pas être administré à ces patients en raison du risque d'immunosuppression :
  - i) Patients atteints d'une immunodéficience attribuable à d'autres causes que la polyarthrite rhumatoïde (p. ex., le sida) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire);
  - ii) Patients qui présentent une aplasie médullaire, ou encore une anémie, une leucopénie, une neutropénie ou une thrombocytopénie importantes attribuables à d'autres causes que la polyarthrite rhumatoïde;
  - iii) Patients atteints d'une infection grave.
- 3) Patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave, car le rein joue un rôle dans l'élimination du léflunomide.
- 4) Patients atteints d'une insuffisance hépatique (emploi du léflunomide en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques, p. ex., un antirhumatismal modificateur de la maladie [ARMM] comme le méthotrexate), compte tenu du risque d'exacerbation de l'hépatotoxicité et du rôle du foie dans l'activation, l'élimination et la transformation du léflunomide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Bien que les modes d'action du léflunomide et du méthotrexate diffèrent, leur action pharmacodynamique sur la division cellulaire est semblable. Un traitement concomitant par le méthotrexate et/ou par d'autres médicaments ayant des effets toxiques sur le foie ou la moelle osseuse est associé à une augmentation du risque de réactions hépatiques ou médullaires graves et commande une étroite surveillance médicale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

S'il est nécessaire de remplacer le léflunomide par un autre ARMM hépatotoxique, il convient de respecter l'une des procédures d'élimination et les recommandations relatives à la surveillance qui sont énoncées à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et Généralités, Procédures d'élimination.

- 5) Patients qui présentent une hypoprotéïnémie grave (p. ex., un syndrome néphrotique), car le métabolite actif du léflunomide, A771726, se fixe massivement aux protéines et est éliminé par métabolisme hépatique et excrétion biliaire.
- 6) Femmes enceintes ou en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive fiable avant et pendant le traitement par le léflunomide et pendant les 2 années qui suivent l'interruption du traitement (ou tant que le taux plasmatique du métabolite actif n'est pas inférieur à 0,02 mg/L). La grossesse doit être exclue avant la mise en route d'un traitement par le léflunomide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).

- 7) Femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent).
- 8) Patients âgés de moins de 18 ans.

**On doit aviser les patients de sexe masculin de la toxicité possible du léflunomide pour le fœtus advenant une conception. Il faut donc s'assurer qu'une méthode contraceptive fiable est utilisée pendant le traitement par le léflunomide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle/reproduction et Populations particulières, Femmes enceintes).**

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Le métabolite actif du léflunomide, A771726, possède une longue demi-vie. Des effets indésirables graves (p. ex., une hépatotoxicité, une hématotoxicité ou des réactions allergiques; voir plus loin) peuvent survenir et persister, même si le traitement par le léflunomide a été interrompu. La procédure d'élimination recommandée permet de prendre en charge les manifestations toxiques mentionnées précédemment.

Si des effets indésirables graves attribuables au léflunomide surviennent ou s'il faut éliminer rapidement le métabolite A771726 de la circulation sanguine pour toute autre raison, on devra administrer de la cholestyramine ou du charbon activé et poursuivre ou répéter ce traitement aussi longtemps que la situation clinique le justifie (voir SURDOSAGE). Si l'on soupçonne une réaction allergique ou immunologique grave, il peut être nécessaire d'administrer la cholestyramine ou le charbon activé pendant une plus longue période afin d'abaisser le taux de léflunomide de façon satisfaisante (voir Procédures d'élimination).

Le patient doit également suivre l'une des procédures d'élimination lorsqu'il prend un autre ARMM (p. ex., du méthotrexate), après un traitement par le léflunomide, car il subsiste un risque d'effets indésirables additifs longtemps après la fin du traitement (voir Procédures d'élimination et CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Un traitement récent par un ARMM hépatotoxique peut entraîner une exacerbation des effets indésirables. Par conséquent, il faut évaluer attentivement les bienfaits compte tenu des risques potentiels avant d'instaurer le traitement par le léflunomide. Si ces médicaments sont utilisés en concomitance, on doit faire preuve de prudence et surveiller de très près les fonctions hépatique et médullaire des patients (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La coadministration du térléflunomide avec pms-LEFLUNOMIDE est déconseillée puisque cela va entraîner une exposition plasmatique accrue du métabolite A771726 de façon additive étant donné que le léflunomide est la molécule mère du térléflunomide.

## Procédures d'élimination

Après l'arrêt du traitement par le léflunomide, il est recommandé d'utiliser l'une des 2 procédures suivantes afin de favoriser la baisse rapide des taux plasmatiques du médicament :

- 1) 8 g de cholestyramine, 3 fois par jour, pendant 11 jours OU
- 2) 50 g de charbon activé, 4 fois par jour, pendant 11 jours.

La durée de la procédure d'élimination peut varier en fonction des variables cliniques ou des résultats des épreuves de laboratoire.

Si l'on n'a pas recours à l'une de ces procédures d'élimination, il faut parfois compter 2 ans pour que le taux plasmatique du métabolite A771726 atteigne un niveau aussi faible. En raison de la variation interindividuelle de la clairance du médicament, le taux plasmatique peut atteindre ce niveau en moins de temps (p. ex., 6 mois) chez certains patients.

## Carcinogénèse et mutagénèse

### *Cancer*

Le risque de cancer, surtout de troubles lymphoprolifératifs, peut augmenter sous l'effet de certains immunosuppresseurs. Le traitement par le léflunomide est associé à un risque d'immunosuppression. Les essais cliniques sur le léflunomide n'ont mis en évidence aucune augmentation apparente de la fréquence de cancer et de troubles lymphoprolifératifs. Cela dit, il faudra avoir recours à des études d'envergure et de plus longue durée pour déterminer si le traitement par le léflunomide entraîne un risque accru de cancer ou de troubles lymphoprolifératifs.

### *Carcinogénèse et mutagénèse*

Une étude d'une durée de 2 ans n'a révélé aucun effet cancérigène chez des rats qui avaient reçu par voie orale des doses de léflunomide pouvant atteindre la dose maximale tolérée de 6 mg/kg (environ 1/40 de l'exposition générale au A771726 chez l'humain, d'après l'aire sous la courbe [ASC]). Cependant, une étude d'une durée de 2 ans chez des souris a mis en évidence une augmentation de la fréquence de lymphomes chez les mâles à la dose de 15 mg/kg administrée par voie orale, soit la plus forte dose étudiée (1,7 fois l'exposition au A771726 chez l'humain, d'après l'ASC). Chez les souris femelles de la même étude, on a observé une augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence d'adénomes et de carcinomes broncho-alvéolaires à partir de la dose de 1,5 mg/kg (environ 1/10 de l'exposition au A771726 chez l'humain, d'après l'ASC). On ignore la pertinence clinique des résultats obtenus chez la souris lors de l'emploi de léflunomide.

Le léflunomide ne s'est pas révélé mutagène lors du test d'Ames, du test de synthèse non programmée de l'ADN et du test de mutation génique au locus de l'enzyme HGPRT. En outre, le

léflunomide ne s'est pas révélé clastogène lors du test du micronoyau *in vivo* chez la souris et du test cytogénétique *in vivo* sur des cellules médullaires de hamster chinois. Toutefois, la 4-trifluorométhylaniline (TFMA), un métabolite mineur de léflunomide, s'est révélée mutagène lors du test d'Ames et du test de mutation génique au locus de l'enzyme HGPRT et clastogène lorsque testée *in vitro* sur les aberrations chromosomiques de cellules de hamster chinois. La TFMA n'était pas clastogène lors du test du micronoyau *in vivo* chez la souris et du test cytogénétique *in vivo* sur des cellules médullaires de hamster chinois.

### **Système cardiovasculaire**

Outre les cas d'hypertension artérielle observés lors des essais cliniques, des cas isolés de maîtrise difficile de l'hypertension ont été signalés, notamment des cas d'hypertension artérielle maligne et de crise hypertensive. Bien qu'aucun lien causal avec léflunomide n'ait été établi et que des facteurs confondants aient été présents dans la plupart des cas, il a été jugé essentiel que les recommandations relatives à la surveillance soient respectées intégralement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Des cas graves d'hypertension pulmonaire, dont certains ont eu une issue mortelle, ont été signalés chez des patients traités par le léflunomide après la commercialisation du produit. La majorité de ces cas ont été signalés chez des patients présentant une pathologie sous-jacente : maladie cardiaque, valvulopathie, trouble pulmonaire (pneumopathie interstitielle) ou thromboembolie pulmonaire. La prudence est de rigueur quand le léflunomide est utilisé chez les patients qui présentent une maladie cardiaque, une valvulopathie, un trouble pulmonaire (pneumopathie interstitielle) ou une thromboembolie pulmonaire.

### **Système gastro-intestinal**

Après la commercialisation du produit, on a signalé des cas de colite, y compris la colite ulcéreuse, la colite microscopique et la maladie de Crohn, chez des patients traités par le léflunomide. Certains cas étaient graves et certains ont eu une issue mortelle. Il convient d'envisager un diagnostic de colite chez les patients qui prennent du léflunomide et qui présentent une diarrhée chronique ou une perte de poids inexplicée.

### **Système sanguin**

**Les modalités de surveillance des effets toxiques d'ordre hématologique doivent être respectées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).**

Le léflunomide est contre-indiqué chez les patients qui présentent une aplasie médullaire ou encore une anémie, une leucopénie, une neutropénie ou une thrombocytopénie importantes attribuables à d'autres causes que la polyarthrite rhumatoïde (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients atteints d'anémie, de leucopénie ou de thrombocytopénie de gravité moindre, ainsi que chez les patients qui présentent une aplasie médullaire ou qui y sont exposés, le risque de troubles hématologiques augmente. Les mêmes effets surviennent chez les patients qui reçoivent de façon concomitante des médicaments myélo-dépresseurs, comme le méthotrexate. Une

surveillance stricte de tous les patients qui reçoivent du léflunomide et des médicaments myélodépresseurs en concomitance est donc recommandée. Si de tels troubles surviennent, il convient d'envisager l'utilisation de l'une des procédures d'élimination afin d'abaisser les taux plasmatiques du métabolite A771726.

Dans le cas de réactions hématologiques graves, notamment une pancytopenie, on doit cesser l'utilisation du léflunomide et de tout autre médicament myélodépresseur concomitant, et amorcer l'une des procédures d'élimination (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédures d'élimination).

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

**Les modalités de surveillance des effets toxiques d'ordre hépatique doivent être respectées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).**

Le léflunomide est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS). Compte tenu du risque d'exacerbation de l'hépatotoxicité et du rôle du foie dans l'activation, l'élimination et la transformation du léflunomide, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé chez les patients qui sont porteurs du virus de l'hépatite B ou C ou qui présentent une affection hépatique préexistante.

De rares cas (selon les définitions utilisées par les organismes de réglementation, il s'agit d'effets survenant à une fréquence allant de 0,01 % à 0,1 %) d'atteinte hépatique grave incluant l'insuffisance hépatique, certains ayant eu une issue mortelle, ont été signalés lors du traitement par le léflunomide. La plupart des cas sont survenus au cours des 6 premiers mois de traitement. Bien que des facteurs confondants aient été présents dans de nombreux cas, notamment lors de l'administration d'autres médicaments hépatotoxiques comme le méthotrexate et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), un lien causal avec le léflunomide ne peut être exclu. Il est donc essentiel de respecter intégralement les recommandations relatives à la surveillance et de recourir à une procédure d'élimination dans les cas appropriés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool au cours du traitement par le léflunomide en raison des effets hépatotoxiques additifs qui peuvent survenir.

Lors des essais cliniques, le traitement par le léflunomide a été associé à une élévation des enzymes hépatiques, principalement l'ALT (SGPT) et l'AST (SGOT), chez un nombre important de patients; ces effets étaient généralement réversibles. La plupart des élévations de transaminases étaient légères ( $\leq 2$  fois la limite supérieure de la normale, ou LSN) et se résorbaient habituellement pendant la poursuite du traitement. Les élévations cliniquement importantes ( $> 2$  et  $\leq 3$  fois la LSN) étaient moins fréquentes; de plus, elles étaient généralement asymptomatiques et réversibles si on diminuait la dose; si elles persistaient, elles étaient réversibles à l'arrêt du traitement. Les élévations plus marquées ( $> 3$  fois la LSN) étaient rares et se sont résorbées à l'interruption du traitement par le léflunomide. On a administré de la cholestyramine pour faciliter l'élimination chez certains patients. Dans l'ensemble, les élévations persistantes après une



réduction de la dose étaient peu fréquentes et généralement associées à l'usage concomitant d'un AINS. Les résultats de biopsies, si peu nombreuses soient-elles, n'ont pas révélé que le traitement par le léflunomide était associé à l'apparition d'une cirrhose ou d'une fibrose hépatique.

Le tableau suivant montre les élévations des taux d'enzymes hépatiques observées mensuellement lors des essais cliniques US301, MN301 et MN302. On remarque que l'absence de folates lors de l'essai MN302 a été associée à une fréquence passablement plus marquée d'élévations des taux d'enzymes hépatiques sous l'effet du méthotrexate.

	US301			MN301			MN302	
	N <sup>bre</sup> de patients (% patients)			N <sup>bre</sup> de patients (% patients)			N <sup>bre</sup> de patients (% patients)	
	LEF	PL	MTX	LEF	PL	SSZ	LEF	MTX
<b>ALT (SGPT) &gt; 3 fois la LSN (%)</b>	8 (4,4)	3 (2,5)	5 (2,7)	2 (1,5)	1 (1,1)	2 (1,5)	13	83
Baisse jusqu'à ≤ 2 fois la LSN	8	3	5	2	1	2	(2,6) 12	(16,7) 82
<b>Moment de l'élévation</b>								
0 à 3 mois	6	1	1	2	1	2	7	27
4 à 6 mois	1	1	3	-	-	-	1	34
7 à 9 mois	1	1	1	-	-	-	-	16
10 à 12 mois	-	-	-	-	-	-	5	6
<b>AST (SGOT) &gt; 3 fois la LSN (%)</b>	4 (2,2)	2 (1,7)	1 (0,6)	2 (1,5)	0	5 (3,6)	7 (1,4)	29 (5,8)
Baisse jusqu'à ≤ 2 fois la LSN	4	2	1	2	0	4	5	29
<b>Moment de l'élévation</b>								
0 à 3 mois	2	1	-	2	-	4	3	10
4 à 6 mois	1	1	1	-	-	1	1	11
7 à 9 mois	1	-	-	-	-	-	-	8
10 à 12 mois	-	-	-	-	-	-	1	-

LEF = léflunomide; SSZ = sulfasalazine; PL = placebo; MTX = méthotrexate

Les lignes directrices portant sur l'ajustement de la dose ou l'interruption du traitement selon l'ampleur et la persistance de l'élévation des taux d'enzymes hépatiques s'énoncent comme suit : en présence d'une élévation persistante du taux d'ALT (SGPT) entre 2 et 3 fois la LSN ou d'une élévation du taux d'ALT (SGPT) supérieure à 3 fois la LSN, il faut interrompre la prise du léflunomide. On peut administrer de la cholestyramine ou du charbon activé afin d'abaisser le taux du métabolite A771726 plus rapidement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédures d'élimination et Surveillance et épreuves de laboratoire).

On a observé de rares élévations des taux de phosphatases alcalines et de bilirubine. Lors de l'essai US301, on a eu recours aux directives de l'ACR pour la biopsie du foie sous un traitement par le méthotrexate afin de surveiller ces taux. L'un des 182 patients recevant du léflunomide et l'un des 182 patients recevant du méthotrexate ont subi une biopsie du foie à 106 et à 50 semaines respectivement. La biopsie a révélé une atteinte de grade IIIA selon la classification de Roegnik pour le sujet recevant du léflunomide et une atteinte de grade I selon la classification de Roegnik pour le sujet recevant du méthotrexate.

### **Système immunitaire**

L'emploi du léflunomide n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une aplasie

médullaire, une infection grave non maîtrisée ou une immunodéficience attribuable à d'autres causes que la polyarthrite rhumatoïde (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les médicaments ayant des propriétés immunosuppressives, comme le léflunomide, peuvent accroître la sensibilité des patients aux infections, notamment aux infections opportunistes (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Lorsqu'elles surviennent, les infections peuvent être plus graves.

Il est admis que les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde présentent un risque accru d'infection grave pouvant entraîner une septicémie et le décès. On a signalé de rares cas d'infection grave (notamment à *Pneumocystis jiroveci* et à cytomégalovirus) et de septicémie (certains cas isolés ayant eu une issue mortelle) chez des patients recevant du léflunomide. Bien que, dans la plupart des cas, aucun lien causal avec le léflunomide n'ait été établi et que de multiples facteurs confondants aient été présents, les infections survenant chez les patients traités par le léflunomide peuvent nécessiter un traitement précoce et énergique.

En présence d'une infection grave ou rebelle, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par le léflunomide et de recourir à l'une des procédures d'élimination (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédures d'élimination).

Le léflunomide n'a pas été étudié chez les patients présentant un résultat positif au test de dépistage de la tuberculose, et l'innocuité de léflunomide chez les personnes ayant une infection tuberculeuse latente est inconnue. Avant de commencer le traitement, tous les patients doivent être évalués pour détecter la présence de tuberculose active et inactive (« latente »). Les patients présentant un résultat positif au test de dépistage de la tuberculose doivent être traités selon les pratiques médicales habituelles avant d'entamer le traitement par pms-LEFLUNOMIDE. Les patients ayant des antécédents de tuberculose doivent être étroitement surveillés en raison de la possibilité de réactivation de l'infection.

## **Neurologie**

### *Neuropathie périphérique*

Des cas de neuropathie périphérique ont été observés chez des patients traités avec le léflunomide. La plupart des patients se sont rétablis suite à l'interruption du traitement par le léflunomide, mais certains ont continué à éprouver des symptômes. L'âge supérieur à 60 ans, la prise concomitante de médicaments neurotoxiques et le diabète peuvent augmenter le risque de neuropathie périphérique. Si une neuropathie périphérique se manifeste chez un patient traité par le léflunomide, il faut envisager de mettre fin au traitement par le léflunomide et de mettre en œuvre les procédures d'élimination (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédures d'élimination).

## **Fonction rénale**

L'emploi du léflunomide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave. Étant donné le rôle du rein dans l'élimination du léflunomide et le manque de données cliniques sur l'utilisation du léflunomide chez les insuffisants rénaux, la prudence

s'impose lorsqu'on envisage d'administrer le léflunomide à des patients atteints d'insuffisance rénale légère.

### **Appareil respiratoire**

La notification spontanée a permis la mise en évidence, à l'échelle mondiale, de rares cas (< 0,1 %) de pneumopathie interstitielle au cours du traitement par le léflunomide (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux). Plusieurs de ces cas ont eu une issue mortelle. Sanofi-aventis et les Instituts de recherche en santé du Canada ont commandité une vaste étude de cohorte visant à évaluer le risque de pneumopathie interstitielle associé au léflunomide. Grâce à l'examen de bases de données liées entre elles et de renseignements sur la prescription et l'administration du médicament, recueillis auprès de plus de 235 000 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on a conclu que le risque de pneumopathie interstitielle est accru en cas d'antécédents de cette affection ou de traitement par le méthotrexate (RR = 2,6 [IC à 95 % : 1,2-5,6]).

Dans le cadre d'un programme japonais de surveillance post-commercialisation réalisé auprès de 3658 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux de survenue d'une pneumopathie interstitielle, toutes causes confondues, a été estimé à 0,8 %. Vingt-neuf (29) cas de pneumonite interstitielle ont été signalés, 11 ayant eu une issue mortelle. L'établissement d'un lien de causalité entre l'emploi du léflunomide et la pneumopathie interstitielle signalée s'est souvent révélé difficile en raison de l'existence de facteurs confondants tels qu'une pneumopathie préexistante (pneumonite interstitielle, par exemple) ou l'usage préalable ou concomitant d'autres ARMM que l'on sait capables de provoquer une pneumopathie interstitielle, notamment le méthotrexate.

On recommande d'évaluer l'état pulmonaire avant d'amorcer un traitement par le léflunomide chez les patients souffrant de pneumopathie ou ayant des antécédents d'une telle affection, ainsi que chez les patients récemment traités par des médicaments que l'on sait capables de provoquer une pneumopathie interstitielle, et d'exercer à leur endroit une surveillance étroite pendant le traitement.

La pneumopathie interstitielle est une maladie dont l'issue peut se révéler mortelle. Elle peut survenir de façon aiguë en tout temps pendant le traitement et présenter divers tableaux cliniques. L'apparition ou l'aggravation de symptômes pulmonaires, comme la toux et la dyspnée, accompagnés ou non de fièvre, pourraient justifier l'abandon du traitement et la réalisation d'examen plus poussés, s'il y a lieu. Si l'on doit mettre fin à l'administration du médicament, le recours à l'une des procédures d'élimination peut se révéler nécessaire en raison de la longue demi-vie du métabolite actif de léflunomide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédures d'élimination).

On doit renseigner les patients au sujet des premiers signes de pneumopathie interstitielle et les aviser qu'ils doivent communiquer sans délai avec leur médecin si ces symptômes se manifestent ou s'aggravent pendant le traitement.

## **Fonction sexuelle/reproduction**

### **Procréation :**

**La grossesse doit être évitée si l'un des 2 partenaires prend le léflunomide.**

#### Femmes

Aucune étude comparative rigoureuse n'a évalué l'utilisation du léflunomide chez les femmes enceintes. Cependant, d'après les résultats d'études chez l'animal, il se pourrait que le léflunomide entraîne la mort du fœtus ou exerce des effets tératogènes lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Une femme en âge de procréer ne doit pas amorcer un traitement par le léflunomide jusqu'à ce que la possibilité d'une grossesse ait été exclue et que l'utilisation d'une méthode contraceptive fiable ait été confirmée.

Avant d'entreprendre un traitement par le léflunomide, la patiente doit être très bien informée des risques importants pour le fœtus. Elle devra communiquer immédiatement avec son médecin et subir un test de grossesse dès la présence d'un retard des menstruations ou de toute autre raison pouvant laisser présager une grossesse. Si la patiente se révèle enceinte, elle et son médecin devront discuter du risque de poursuivre la grossesse (voir RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR). Il est possible de réduire les risques pour le fœtus en appliquant la procédure d'élimination décrite ci-dessous dès le premier jour de retard des menstruations afin d'abaisser rapidement le taux plasmatique du métabolite actif du léflunomide.

On recommande d'utiliser l'une des procédures d'élimination suivantes chez les femmes qui ont reçu un traitement par le léflunomide et qui envisagent une grossesse :

- Après l'arrêt du traitement par le léflunomide, administrer 8 g de cholestyramine, 3 fois par jour, pendant 11 jours OU
- Après l'arrêt du traitement par le léflunomide, administrer 50 g de charbon activé, 4 fois par jour, pendant 11 jours.

Le taux plasmatique du métabolite actif (A771726) doit être inférieur à 0,02 mg/L (0,02 mcg/mL). Sous ce taux plasmatique (à confirmer par 2 tests distincts effectués à un intervalle d'au moins 14 jours), le risque d'effet tératogène est considéré comme très faible (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédures d'élimination).

Sans le recours à l'une des procédures d'élimination, il faut parfois compter 2 ans pour que le taux plasmatique du métabolite A771726 atteigne un niveau inférieur à 0,02 mg/L (0,02 mcg/mL). Même après une si longue période d'attente, on devra également confirmer l'atteinte d'un tel taux au moyen de 2 tests distincts effectués à un intervalle d'au moins 14 jours.

Si l'utilisation d'une méthode contraceptive fiable pendant une période pouvant atteindre environ 2 ans n'est pas envisageable, il serait souhaitable de recourir à l'une des procédures d'élimination en prophylaxie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédures

d'élimination).

Comme la procédure d'élimination par la cholestyramine ou le charbon activé peut nuire à l'efficacité des contraceptifs oraux, on recommande aux patientes d'utiliser une autre méthode contraceptive durant cette période.

### Hommes

Le léflunomide ne doit pas être employé par les hommes qui pourraient concevoir un enfant et qui n'utilisent pas de méthode contraceptive fiable pendant le traitement par le léflunomide ou pendant les 2 années qui suivent l'interruption du traitement, si aucune procédure d'élimination n'a été suivie.

Il n'existe aucune donnée précise portant sur le risque de toxicité fœtale paternelle causée par le léflunomide, et aucune étude visant à évaluer ce risque n'a été réalisée chez l'animal. Afin de réduire au minimum tout risque possible, les hommes qui désirent concevoir un enfant doivent envisager d'interrompre leur traitement par le léflunomide et suivre l'une des procédures d'élimination du médicament, ou encore attendre 2 ans après l'interruption du traitement.

Chez les hommes qui ont reçu un traitement par le léflunomide et qui désirent concevoir un enfant, le taux plasmatique du métabolite actif (A771726) doit être inférieur à 0,02 mg/L (0,02 mcg/mL), ce qui devra être confirmé par 2 tests distincts effectués à un intervalle d'au moins 14 jours. **Après le second test confirmant que le taux plasmatique est inférieur à 0,02 mg/L, une période d'attente supplémentaire de 3 mois est également requise.** Après cette période, le risque de toxicité fœtale paternelle lors de la conception est considéré comme très faible (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédures d'élimination).

### Altération de la fertilité

Le léflunomide n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles recevant par voie orale des doses pouvant atteindre 0,4 mg/kg (environ 1/30 de l'exposition au métabolite A771726 chez l'humain, d'après l'ASC).

### Peau et annexes cutanées

En présence d'une stomatite ulcéreuse, le traitement par le léflunomide doit être interrompu.

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse causant des éruptions cutanées médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes généraux) ont été signalés chez des patients traités par le léflunomide. Dès que des réactions se manifestant sur la peau ou sur les muqueuses laissent supposer l'apparition de réactions graves, il faut interrompre l'emploi du léflunomide ainsi que de tout autre médicament administré en concomitance, puis amorcer l'une des procédures d'élimination sans délai. Il est essentiel d'administrer la procédure complète en présence de telles réactions. La reprise ultérieure du traitement par le léflunomide est contre-indiquée dans de tels cas (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédures d'élimination).

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes :**

Le léflunomide ne doit pas être administré aux femmes enceintes ni aux femmes en mesure de procréer. Le léflunomide ne doit pas être administré aux hommes qui souhaitent concevoir un enfant (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle/reproduction).

### **Femmes qui allaitent :**

Des études chez l'animal indiquent que le léflunomide et ses métabolites passent dans le lait maternel. Par conséquent, le léflunomide ne doit pas être prescrit aux mères qui allaitent (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Enfants (< 18 ans) :**

Comme l'innocuité et l'efficacité du léflunomide n'ont pas été évaluées de façon adéquate chez l'enfant, son emploi est contre-indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Aucun ajustement posologique ne s'impose chez les patients âgés de plus de 65 ans.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

**Le léflunomide ne doit être administré aux patients que sous étroite surveillance médicale.**

Les taux d'AST (SGOT) et d'ALT (SGPT) doivent être vérifiés avant le début du traitement, puis à intervalles mensuels ou plus rapprochés au cours des 6 premiers mois, ainsi qu'à toutes les 8 semaines par la suite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique).

Il est plus fréquent d'observer une élévation des taux d'ALT (SGPT) que des taux d'AST (SGOT).

Si l'élévation confirmée des taux d'ALT (SGPT) dépasse de 2 à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), il convient de réduire la dose de 20 mg à 10 mg par jour et de surveiller ces taux chaque semaine. En présence d'une élévation persistante du taux d'ALT (SGPT) supérieure à 2 fois la LSN, ou d'une élévation confirmée du taux d'ALT (SGPT) supérieure à 3 fois la LSN, il faut interrompre la prise du léflunomide et recourir à l'une des procédures d'élimination.

Si des effets indésirables graves attribuables au léflunomide surviennent ou s'il faut éliminer rapidement le métabolite actif de la circulation sanguine pour toute autre raison (p. ex., une grossesse désirée ou non prévue ou le remplacement du léflunomide par un autre ARMM comme le méthotrexate), il faut recourir à l'une des procédures d'élimination. On peut administrer de la cholestyramine ou du charbon activé afin d'abaisser le taux du métabolite A771726 plus rapidement (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,

Généralités, Procédures d'élimination).

Une numération globulaire complète, comprenant une évaluation du nombre de leucocytes et de plaquettes, doit être réalisée avant le début du traitement par le léflunomide, puis toutes les 2 semaines au cours des 6 premiers mois de traitement, et toutes les 8 semaines par la suite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin).

On doit vérifier la tension artérielle avant le début du traitement par le léflunomide, puis de façon régulière par la suite (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE, Système cardiovasculaire et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

On recommande d'évaluer l'état pulmonaire avant d'amorcer un traitement par le léflunomide chez les patients souffrant de pneumopathie ou ayant des antécédents d'une telle affection, ainsi que chez les patients récemment traités par des médicaments que l'on sait capables de provoquer une pneumopathie interstitielle, et d'exercer à leur endroit une surveillance étroite pendant le traitement. Avant de commencer le traitement, tous les patients doivent être évalués pour détecter la présence de tuberculose active et inactive (« latente »). Les patients ayant des antécédents de tuberculose doivent être étroitement surveillés en raison de la possibilité de réactivation de l'infection.

Autres modifications aux épreuves de laboratoire :

En raison d'un effet uricosurique probablement exercé sur la bordure en brosse du tube proximal rénal, on constate généralement une baisse des taux d'acide urique. Une phosphaturie et une hypokaliémie peuvent également survenir.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'hypertension, les troubles gastro-intestinaux, la perte pondérale, les céphalées, les étourdissements, la paresthésie, l'asthénie, les troubles de l'appareil locomoteur et les affections cutanées comptent parmi les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de la prise du léflunomide.

Il peut se produire des cas de leucopénie et des réactions d'hypersensibilité et on a rapporté des cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome DRESS.

Des effets toxiques d'ordre hépatique ont été signalés chez des patients traités par le léflunomide. Bien que ces effets étaient habituellement bénins et réversibles, on a observé des cas graves et potentiellement mortels d'hépatopathie, notamment de nécrose hépatique aiguë. Des cas de pancréatite, de pneumopathie interstitielle et d'infection, notamment une septicémie mortelle, ont également été signalés (voir Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques et Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques / Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

## **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

Au total, 5419 effets indésirables ont été signalés chez 1339 sujets ayant reçu du léflunomide. Les effets indésirables ont donné lieu à une réduction de la dose chez 4 % des sujets ayant participé aux études comparatives sur le léflunomide et à un abandon du traitement chez 15,5 % des sujets. Au total, 377 effets indésirables graves sont survenus chez 294 sujets (22 %) ayant reçu du léflunomide. Le pourcentage de patients ayant reçu du léflunomide et ayant eu un effet indésirable était comparable à celui des patients ayant reçu du méthotrexate, population qui vient au deuxième rang en nombre.

Les effets indésirables signalés le plus souvent lors des essais cliniques comparatifs et que l'on a considérés comme étant liés à l'administration du léflunomide étaient d'origine gastro-intestinale; il s'agissait principalement de diarrhée (26,7 % pour le léflunomide, 11,9 % pour le placebo, 9,8 % pour la sulfasalazine et 12,5 % pour le méthotrexate), d'anomalies de la fonction hépatique (10,2 % pour le léflunomide, 2,4 % pour le placebo, 3,8 % pour la sulfasalazine et 15,1 % pour le méthotrexate), de douleurs abdominales (5,7 % pour le léflunomide, 4,3 % pour le placebo, 6,8 % pour la sulfasalazine et 7,5 % pour le méthotrexate), et de nausées ou de vomissements (17,8 % pour le léflunomide, 14,3 % pour le placebo, 22,6 % pour la sulfasalazine et 19,9 % pour le méthotrexate). Ces troubles pourraient bien être liés à l'usage concomitant d'AINS, phénomène fréquent dans tous les groupes de traitement. La fréquence de l'hypertension et de l'hypokaliémie observée chez les patients qui ont reçu du léflunomide pourrait avoir été influencée par l'usage concomitant d'AINS ou de corticostéroïdes, ou les 2. En plus de la surveillance des fonctions hématologique et hépatique recommandée chez les patients qui reçoivent du léflunomide, on doit envisager de surveiller leur tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

**Les effets indésirables associés à l'utilisation du léflunomide pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) sont, entre autres, la diarrhée, une élévation des taux d'enzymes hépatiques (ALT [SGPT] et AST [SGOT]), l'alopécie, les éruptions cutanées et l'hypertension. Lors d'études comparatives, les effets indésirables suivants ont été signalés sans égard au lien de causalité :**

Tableau 2. Pourcentage des patients (≥ 3 %) ayant présenté des effets indésirables dans n'importe lequel des groupes traités par le léflunomide								
	Tous les essais pour la PR	Essais comparatifs avec placebo					Essai comparatif avec autre médicament actif	
		MN301 et US301					MN302†	
	LEF (N = 1339)	LEF (N = 315)	PL (N = 210)	SSZ (N = 133)	MTX (N = 182)	LEF (N = 501)	MTX (N = 498)	



Tableau 2. Pourcentage des patients ( $\geq 3\%$ ) ayant présenté des effets indésirables dans n'importe lequel des groupes traités par le léflunomide							
	Tous les essais pour la PR	Essais comparatifs avec placebo				Essai comparatif avec autre médicament actif	
		MN301 et US301				MN302†	
	LEF (N = 1339)	LEF (N = 315)	PL (N = 210)	SSZ (N = 133)	MTX (N = 182)	LEF (N = 501)	MTX (N = 498)
<b>TROUBLES GÉNÉRAUX</b>							
Réaction allergique	2 %	5 %	2 %	0 %	6 %	1 %	2 %
Aggravation de la PR	8 %	5 %	11 %	20 %	4 %	17 %	19 %
Asthénie	3 %	6 %	4 %	5 %	6 %	3 %	3 %
Syndrome grippal	2 %	4 %	2 %	0 %	7 %	0 %	0 %
Infection	4 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Accident – blessure	5 %	7 %	5 %	3 %	11 %	6 %	7 %
Douleur	2 %	4 %	2 %	2 %	5 %	1 %	< 1 %
Douleur abdominale	6 %	5 %	4 %	4 %	8 %	6 %	4 %
Dorsalgie (douleur au dos)	5 %	6 %	3 %	4 %	9 %	8 %	7 %
<b>TROUBLES CARDIO- VASCULAIRES</b>							
Hypertension	10 %	9 %	4 %	4 %	3 %	10 %	4 %
Douleur thoracique	2 %	4 %	2 %	2 %	4 %	1 %	2 %
<b>TROUBLES GASTRO- INTESTINAUX</b>							
Anorexie	3 %	3 %	2 %	5 %	2 %	3 %	3 %
Diarrhée	17 %	27 %	12 %	10 %	20 %	22 %	10 %
Dyspepsie	5 %	10 %	10 %	9 %	13 %	6 %	7 %
Gastro-entérite	3 %	1 %	1 %	0 %	6 %	3 %	3 %
Anomalies des taux d'enzymes hépatiques	5 %	10 %	2 %	4 %	10 %	6 %	17 %
Nausées	9 %	13 %	11 %	19 %	18 %	13 %	18 %
Douleur gastro-intestinale / abdominale	5 %	6 %	4 %	7 %	8 %	8 %	8 %
Ulcère buccal	3 %	5 %	4 %	3 %	10 %	3 %	6 %
Vomissements	3 %	5 %	4 %	4 %	3 %	3 %	3 %
<b>TROUBLES SANGUINS ET TROUBLES DU SYSTÈME LYMPHATIQUE</b>							
Leucopénie (> 2 G/L)	3 %	-	0 %	2 %	1 %	4 %	3 %
<b>TROUBLES MÉTABOLIQUES ET ALIMENTAIRES</b>							
Hypokaliémie	1 %	3 %	1 %	1 %	1 %	1 %	<1 %
Perte pondérale	4 %	2 %	1 %	2 %	0 %	2 %	2 %
<b>TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR ET DU TISSU CONJONCTIF</b>							
Crampes dans les jambes	1 %	4 %	2 %	2 %	6 %	0 %	0 %
Trouble articulaire	4 %	2 %	2 %	2 %	2 %	8 %	6 %
Synovite	2 %	< 1 %	1 %	0 %	2 %	4 %	2 %
Ténosynovite	3 %	2 %	0 %	1 %	2 %	5 %	1 %
<b>TROUBLES NEUROLOGIQUES</b>							
Étourdissements	4 %	5 %	3 %	6 %	5 %	7 %	6 %
Céphalées	7 %	13 %	11 %	12 %	21 %	10 %	8 %

Tableau 2. Pourcentage des patients ( $\geq 3\%$ ) ayant présenté des effets indésirables dans n'importe lequel des groupes traités par le léflunomide							
	Tous les essais pour la PR	Essais comparatifs avec placebo				Essai comparatif avec autre médicament actif	
		MN301 et US301				MN302†	
	LEF (N = 1339)	LEF (N = 315)	PL (N = 210)	SSZ (N = 133)	MTX (N = 182)	LEF (N = 501)	MTX (N = 498)
Paresthésies	2 %	3 %	1 %	1 %	2 %	4 %	3 %
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX</b>							
Bronchite	7 %	5 %	2 %	4 %	7 %	8 %	7 %
Exacerbation de la toux	3 %	4 %	5 %	3 %	6 %	5 %	7 %
Infection respiratoire	15 %	21 %	21 %	20 %	32 %	27 %	25 %
Pharyngite	3 %	2 %	1 %	2 %	1 %	3 %	3 %
Pneumonie	2 %	3 %	0 %	0 %	1 %	2 %	2 %
Rhinite	2 %	5 %	2 %	4 %	3 %	2 %	2 %
Sinusite	2 %	5 %	5 %	0 %	10 %	1 %	1 %
<b>AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES</b>							
Alopécie	10 %	9 %	1 %	6 %	6 %	17 %	10 %
Eczéma	2 %	1 %	1 %	1 %	1 %	3 %	2 %
Prurit	4 %	5 %	2 %	3 %	2 %	6 %	2 %
Éruptions cutanées	10 %	12 %	7 %	11 %	9 %	11 %	10 %
Sécheresse de la peau	2 %	3 %	2 %	2 %	0 %	3 %	1 %
<b>TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES</b>							
Infection urinaire	5 %	5 %	7 %	4 %	2 %	5 %	6 %

† Lors de l'étude MN302 (essai comparatif avec autre produit actif), 999 sujets au total ont reçu, après randomisation selon un rapport 1:1, (1) du léflunomide à 20 mg par jour après une dose d'attaque de 100 mg par jour pendant 3 jours, ou (2) du méthotrexate à raison de 10 mg par semaine ou d'un maximum de 15 mg par semaine. Le traitement durait 52 semaines.

LEF= léflunomide / SSZ= sulfasalazine / PL= placebo / MTX= méthotrexate / PR = polyarthrite rhumatoïde

### **Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques**

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez 1 % à < 3 %, chez < 1 %, chez < 0,1 %, ou chez < 0,01 % des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et recevant du léflunomide dans le cadre d'essais cliniques comparatifs ou au cours de la surveillance post-commercialisation :

#### **Troubles sanguins et troubles du système lymphatique :**

1 % à < 3 % : anémie (y compris l'anémie ferriprive), ecchymoses, leucopénie (leucocytes  $> 2 \times 10^9/L$  [2 G/L]) ;

Moins de 1% : éosinophilie, leucopénie (leucocytes  $< 2$  G/L), lymphadénopathie.

#### **Troubles cardio-vasculaires :**

1% à < 3 % : angine de poitrine, palpitations, tachycardie, vasodilatation, varices.

**Troubles endocriniens :**

1 % à < 3 % : diabète sucré, hyperthyroïdie.

**Troubles oculaires :**

1 % à < 3 % : amblyopie, cataracte, conjonctivite, autres troubles oculaires.

**Troubles gastro-intestinaux :**

1 % à < 3 % : colite, constipation, œsophagite, flatulences, gastrite, gingivite, méléna, candidose orale, pharyngite, hypertrophie des glandes salivaires, stomatite (ou stomatite aphteuse), troubles dentaires, altération du goût.

**Troubles généraux :**

1 % à < 3 % : abcès, kyste, fièvre, hernie, malaises, douleur, cervicalgie, douleur pelvienne, migraine.

Il est reconnu que le risque de cancer, surtout de troubles lymphoprolifératifs, peut augmenter sous l'effet de certains immunosuppresseurs (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagénèse).

**Troubles hépatiques et biliaires :**

1 % à < 3 % : cholélithiase; dysfonction hépatique grave, augmentation des taux de phosphatases alcalines, de bilirubine, moins fréquemment de gamma-GT, et de lactico-déshydrogénase (LDH);

**Troubles métaboliques et alimentaires :**

1 % à < 3 % : augmentation du taux de créatine phosphokinase, œdème périphérique, hyperglycémie, hyperlipidémie;  
Moins de 1 % : hypokaliémie; hypophosphatémie.

On note habituellement une baisse du taux d'acide urique attribuable à un effet uricosurique.

**Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :**

1 % à < 3 % : arthrose, bursite, crampes musculaires, myalgie, ostéonécrose, douleurs osseuses, rupture de tendon.

**Troubles neurologiques :**

1 % à < 3 % : anxiété, asthénie, dépression, sécheresse de la bouche, insomnie, névralgie, névrite, trouble du sommeil, sudation, vertiges;

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :**

1 % à < 3 % : asthme, dyspnée, épistaxis, trouble pulmonaire;

**Affections cutanées et sous-cutanées et réactions allergiques :**

1 % à < 3 % : acné, dermatite de contact, dermatite fongique, décoloration des cheveux, hématome, herpès simplex, herpès zoster, affection unguéale, nodule cutané, nodule sous-cutané, éruption maculo-papuleuse, affection cutanée, décoloration de la peau, ulcère cutané;  
Moins de 1 % : urticaire, réactions anaphylactoïdes, réaction anaphylactique grave;

**Troubles rénaux et urinaires :**

1 % à < 3 % : albuminurie, cystite, dysurie, hématurie, troubles prostatiques, pollakiurie.

**Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires :**

1 % à < 3 % : troubles menstruels, candidose vaginale.

Un lien causal entre le léflunomide et ces effets n'a pu être établi.

Les effets indésirables signalés au cours d'une deuxième année de traitement par le léflunomide dans le cadre des essais cliniques se sont révélés semblables à ceux qui étaient survenus pendant la première année de traitement et leur fréquence était similaire ou inférieure à celle observée au cours des 12 premiers mois.

**Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit****Troubles sanguins et troubles du système lymphatique :**

Leucopénie, pancytopenie, thrombocytopenie, agranulocytose

**Troubles cardiovasculaires :**

Hypertension pulmonaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

**Troubles gastro-intestinaux :**

Colite, y compris colite ulcéreuse, colite microscopique (colite lymphocytaire et colite collagène) et maladie de Crohn (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système gastro-intestinal).

**Troubles hépatiques et biliaires :**

Hépatite, ictère ou cholestase, atteinte hépatique grave, telle qu'une insuffisance hépatique et une nécrose hépatique aiguë potentiellement mortelle, pancréatite.

**Hypersensibilité :**

Œdème de Quincke

**Infections et infestations :**

Infections graves, y compris des infections opportunistes, septicémie potentiellement mortelle.

**Troubles neurologiques :**

Neuropathie périphérique

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :**

Pneumopathie interstitielle (y compris la pneumonie interstitielle et la fibrose pulmonaire), dont l'issue est parfois mortelle.

**Affections cutanées et sous-cutanées et réactions allergiques :**

Lupus érythémateux cutané, érythème multiforme, psoriasis pustuleux ou aggravation du

psoriasis, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, vascularite (y compris la vascularite nécrosante cutanée), syndrome DRESS.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

On observe parfois une exacerbation des effets indésirables lorsque le léflunomide est administré en même temps que des substances hépatotoxiques, hématotoxiques ou immunosuppressives. Pareille exacerbation peut aussi se produire lorsque le traitement par le léflunomide est suivi de la prise de ces médicaments sans avoir recours à l'une des procédures d'élimination (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédures d'élimination). On recommande d'exercer une surveillance stricte des fonctions hépatique et hématologique chez tous les patients qui reçoivent du léflunomide en concomitance avec d'autres médicaments associés à une augmentation du risque d'hépatotoxicité ou d'hématotoxicité.

Il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool au cours du traitement par le léflunomide en raison des effets hépatotoxiques additifs qui peuvent survenir.

Des études sur l'inhibition *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains indiquent que les enzymes 1A2, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450 (CYP) interviennent dans le métabolisme de léflunomide.

Lorsqu'il est administré par voie orale, le léflunomide se convertit rapidement en son métabolite actif, A771726. Des études *in vitro* indiquent que le métabolite A771726 inhibe l'activité de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 (CYP2C9). Des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur les interactions médicamenteuses ont été menées sur le métabolite A771726. Étant donné que des interactions médicament-médicament similaires ne peuvent être exclues dans le cas d'ARAVA, il faudrait tenir compte des résultats et des recommandations de l'étude correspondante chez les patients traités par le léflunomide.

Des études *in vitro* indiquent que le métabolite A771726 inhibe l'activité de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 (CYP2C9). Lors des essais cliniques, on n'a observé aucun problème d'innocuité lorsque le léflunomide et l'un des AINS métabolisés par l'enzyme CYP2C9 étaient administrés en concomitance. La prudence s'impose lorsque le léflunomide est administré avec des médicaments, autres que les AINS, métabolisés par l'enzyme CYP2C9, p. ex., la phénytoïne, la warfarine et le tolbutamide (voir Interactions médicament-médicament).

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Acide acétylsalicylique, AINS et corticostéroïdes**

Lors d'essais cliniques portant sur plus de 1339 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on n'a observé aucune interaction apparente entre le léflunomide et les médicaments suivants administrés en concomitance : acide acétylsalicylique, AINS ou corticostéroïdes faiblement dosés. Il a été démontré que l'on peut réduire la dose du corticostéroïde graduellement chez les patients qui répondent au traitement par le léflunomide.

Des études *in vitro* indiquent que le métabolite A771726 inhibe l'activité de l'enzyme 2C9 du

cytochrome P450 (CYP2C9). Lors des essais cliniques, on n'a observé aucun problème d'innocuité lorsque le léflunomide et l'un des AINS métabolisés par l'enzyme CYP2C9 étaient administrés en concomitance.

D'après la liaison aux protéines mesurée *in vitro* en présence de concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène ou le diclofénac n'exercent aucun effet sur la liaison du métabolite A771726 aux protéines. Le métabolite A771726 a entraîné une augmentation de 13 % à 50 % des fractions libres de diclofénac et d'ibuprofène, ce qui n'a probablement aucune portée clinique.

On peut continuer d'administrer de l'acide acétylsalicylique, des AINS ou des corticostéroïdes faiblement dosés pendant un traitement par le léflunomide. L'emploi du léflunomide en association avec un AINS ou un corticostéroïde peut élever la tension artérielle.

#### Caféine (substrat du CYP1A2) :

Des doses répétées du métabolite A771726 ont diminué la valeur moyenne de  $C_{max}$  et de l'ASC de la caféine (substrat du CYP1A2) de 18 % et 55 %, respectivement, ce qui indique que le métabolite A771726 est un faible inducteur du CYP1A2 *in vivo*. Par conséquent, la prudence s'impose si l'on utilise les médicaments métabolisés par le CYP1A2 (tels que la duloxétine, la théophylline et la tizanidine) lors d'un traitement concomitant car cela pourrait les rendre moins efficaces. Il n'existe aucune donnée clinique sur le léflunomide.

#### Cholestyramine ou charbon activé

L'administration concomitante du léflunomide et de la cholestyramine ou du charbon activé entraîne une diminution rapide et significative des concentrations plasmatiques du métabolite A771726 (le métabolite actif du léflunomide). On croit que le mécanisme est lié à l'interruption de la transformation entérohépatique ou de la dialyse gastro-intestinale du métabolite A771726.

#### Substrats de la BCR

Bien que l'on ait observé une interaction pharmacocinétique du métabolite A771726 avec un substrat de la BCRP (la rosuvastatine) (voir ci-dessous), aucune interaction pharmacocinétique n'a été démontrée entre le léflunomide (10 à 20 mg par jour) et le méthotrexate (un substrat de la BCRP; 10 à 25 mg par semaine) dans une étude portant sur 12 patients.

#### Substrats de la BCRP et/ou des polypeptides des transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3

On a noté une augmentation de la  $C_{max}$  et de l'ASC moyennes de la rosuvastatine (selon un facteur de 2,65 et de 2,51, respectivement), après des doses répétées du métabolite A771726. Toutefois, on n'a noté aucun impact apparent de cette augmentation de l'exposition à la rosuvastatine plasmatique sur l'activité de l'HMG-CoA réductase. S'ils sont utilisés ensemble, la dose de rosuvastatine doit être réduite de 50 % et ne doit pas excéder 10 mg, une fois par jour. Pour d'autres substrats de la BCRP (p. ex., méthotrexate, topotécan, sulfasalazine, daunorubicine, doxorubicine) et de la famille OATP, surtout les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (p. ex., simvastatine, atorvastatine, pravastatine), méthotrexate, natéglinide, répaglinide et rifampicine, l'administration concomitante doit aussi se faire avec prudence. On surveillera étroitement les signes et symptômes d'exposition excessive à ces médicaments chez les patients et on envisagera une réduction de leurs doses. Il n'existe aucune donnée clinique sur le

léflunomide.

#### Cimétidine

Lorsque le léflunomide est administré en concomitance avec la cimétidine (faible inhibiteur non spécifique du cytochrome P450), on ne note aucun changement des paramètres pharmacocinétiques des métabolites A771726 et TFMA, mais on observe une légère augmentation des concentrations du léflunomide chez certains sujets.

#### Méthotrexate

L'administration concomitante de léflunomide et de méthotrexate n'a pas été approuvée au Canada.

Lors d'une étude ouverte, 30 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde évolutive malgré un traitement par le méthotrexate ( $17 \pm 4$  mg par semaine [moyenne  $\pm$  É.-T.]) depuis au moins 6 mois ont reçu du léflunomide à raison de 10 à 20 mg par jour. Vingt-trois patients ont reçu le traitement pendant 1 an. On n'a observé aucune interaction pharmacocinétique entre le méthotrexate et le léflunomide. Une élévation des taux d'enzymes hépatiques atteignant 2 à 3 fois la LSN a toutefois été constatée chez 5 des 30 patients. Tous les taux sont revenus à la normale chez les 2 patients ayant continué à recevoir les 2 agents et chez les 3 autres patients qui ont cessé le traitement par le léflunomide. On a également constaté une élévation des taux d'enzymes hépatiques supérieure à 3 fois la LSN chez 5 autres patients. Ces taux sont aussi revenus à la normale chez les 2 patients ayant continué à recevoir les 2 agents et chez les 3 autres patients qui ont cessé le traitement par le léflunomide. Sur le plan de la réponse clinique, 16 patients ont répondu au critère ACR 20 %. Chez les 2 patients qui ont subi une biopsie du foie, on n'a relevé aucun signe de fibrose importante.

Le fait de remplacer le léflunomide par le méthotrexate sans recourir à l'une des procédures d'élimination peut accroître la possibilité d'effets additifs (p. ex., interactions cinétiques, toxicité sur les organes), et cela, longtemps après la substitution (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités). De plus, dans les cas où le léflunomide et le méthotrexate sont administrés de façon concomitante, il faut respecter intégralement les lignes directrices de l'ACR relatives à la surveillance des effets hépatotoxiques du méthotrexate comportant la détermination mensuelle des taux d'ALT (SGPT), d'AST (SGOT) et d'albumine sérique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique).

#### Autres ARMM

L'emploi concomitant du léflunomide avec des antipaludéens, des sels d'or administrés par voie intramusculaire ou orale, de la D-pénicillamine ou de l'azathioprine n'a pas été étudié à fond. Les risques associés à l'emploi d'un traitement concomitant, surtout à long terme, sont encore inconnus. Étant donné qu'un traitement concomitant peut entraîner des manifestations toxiques additives, voire synergiques (p. ex., hépatotoxicité ou hématotoxicité), il est déconseillé d'administrer le léflunomide en association avec un autre ARMM.

#### Warfarine

D'après la liaison aux protéines mesurée *in vitro* en présence de concentrations thérapeutiques, la warfarine n'exerce aucun effet sur la liaison du métabolite A771726 aux protéines. De même, le

métabolite A771726 n'a eu aucun effet sur la liaison de la warfarine aux protéines.

Lors d'une étude de pharmacologie clinique, on a observé une interaction pharmacodynamique de la warfarine avec le métabolite A771726.

Des doses répétées du métabolite A771726 n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la S-warfarine, ce qui indique que le métabolite A771726 n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP2C9. Les valeurs approximatives pour le rapport entre les traitements du métabolite A771726 + warfarine vs la warfarine seule se lisent comme suit :  $C_{max}$  : 1,08 (IC à 90 % : 1,00, 1,16) et ASC : 1,12 (IC à 90 % : 1,08, 1,15). Toutefois, une baisse de 25 % du ratio international normalisé (RIN) de pointe a été observée lorsque le métabolite A771726 a été coadministré avec de la warfarine comparativement à la warfarine seule. Il n'existe aucune donnée clinique sur le léflunomide.

On a signalé des cas d'augmentation du temps de prothrombine (temps de Quick) lorsque le léflunomide et la warfarine étaient administrés en concomitance.

Lorsque de la warfarine est coadministrée, il faut faire preuve de prudence et on recommande d'exercer un suivi étroit du RIN.

#### Tolbutamide et phénytoïne

La prudence s'impose lorsque le léflunomide est administré avec des médicaments, autres que les AINS, métabolisés par l'enzyme CYP2C9 comme le tolbutamide et la phénytoïne.

*In vitro*, le métabolite A771726 a entraîné une augmentation de 13 % à 50 % des fractions libres de tolbutamide, ce qui n'a probablement aucune portée clinique. Le tolbutamide a été associé à une augmentation du pourcentage de la fraction libre du métabolite A771726, laquelle était dépendante de la concentration du tolbutamide, mais indépendante de la concentration du métabolite A771726.

#### Contraceptifs oraux

Lors d'une étude dans laquelle le léflunomide a été administré en concomitance avec un contraceptif oral triphasique renfermant 30 mcg d'éthinylestradiol à des volontaires de sexe féminin en bonne santé, on n'a pas noté de réduction de l'action anovulatoire, et les paramètres pharmacocinétiques du métabolite A771726 sont demeurés dans les limites prévues.

On a observé une interaction pharmacocinétique des contraceptifs oraux (0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel) avec le métabolite A771726. On a noté une augmentation de la  $C_{max}$  et de l'ASC<sub>0-24</sub> moyennes de l'éthinylestradiol (selon un facteur de 1,58 et 1,54, respectivement) et de la  $C_{max}$  et de l'ASC<sub>0-24</sub> du lévonorgestrel (selon un facteur de 1,33 et 1,41, respectivement) après des doses répétées du métabolite A771726. Si on ne s'attend pas à ce que cette interaction exerce un impact négatif sur l'efficacité des contraceptifs oraux, il faut néanmoins choisir avec circonspection le type de contraceptifs oraux utilisés dans un traitement.

*Substrats des transporteurs anioniques organiques 3 (OAT3) :*



On a noté une augmentation de la  $C_{\max}$  et de l'ASC moyennes du céfaclor (selon un facteur de 1,43 et 1,54, respectivement), après des doses répétées du métabolite A771726, ce qui suggère que celui-ci est un inhibiteur de l'OAT3 *in vivo*. Par conséquent, la prudence s'impose lorsque le métabolite A771726 est coadministré avec des substrats de l'OAT3, comme le céfaclor, la benzylpénicilline, la ciprofloxacine, l'indométhacine, le kétoprofène, le furosémide, la cimétidine, le méthotrexate et la zidovudine. Il n'existe aucune donnée clinique sur le léflunomide.

### Rifampine

Après l'administration concomitante d'une dose unique de léflunomide à des sujets recevant de multiples doses de rifampine, les concentrations du métabolite A771726 ont augmenté d'environ 40 % par rapport aux concentrations observées lorsque le léflunomide était administré seul. Vu le risque d'augmentation continue des taux de léflunomide sous l'effet de l'administration de doses multiples, la prudence s'impose si les patients reçoivent à la fois le léflunomide et la rifampine.

### Vaccins

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins pendant un traitement par le léflunomide. L'utilisation de vaccins à virus vivant n'est toutefois pas recommandée. Il faut attendre au moins 6 mois après l'interruption du traitement par le léflunomide avant d'administrer un vaccin à virus vivant.

### Répaglinide (substrat du CYP2C8)

On a noté une augmentation de la  $C_{\max}$  et de l'ASC moyennes du répaglinide (selon des facteurs de 1,7 et de 2,4, respectivement) après des doses répétées du métabolite A771726, ce qui suggère que le celui-ci est un inhibiteur du CYP2C8 *in vivo*. Par conséquent, on recommande la surveillance des patients qui utilisent concomitamment des médicaments métabolisés par le CYP2C8, comme le répaglinide, le paclitaxel, la pioglitazone ou la rosiglitazone puisqu'ils pourraient être soumis à une exposition plus élevée. Il pourrait s'avérer nécessaire de réduire la dose des médicaments métabolisés par le CYP2C8 en fonction du suivi effectué. Il n'existe aucune donnée clinique sur le léflunomide.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des produits alimentaires et des boissons n'a été établie.

Il faut éviter la consommation d'alcool au cours du traitement par pms-LEFLUNOMIDE en raison des effets hépatotoxiques additifs qui peuvent survenir.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux essais de laboratoire n'a été établie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### *Dose d'attaque*

En raison de la longue demi-vie du léflunomide chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de l'intervalle posologique recommandé (24 heures), l'administration d'une dose d'attaque s'impose si l'on souhaite atteindre plus rapidement les concentrations à l'état d'équilibre. Ainsi, on recommande d'amorcer le traitement par le léflunomide au moyen d'une dose d'attaque de 1 comprimé de 100 mg par jour, pendant 3 jours.

#### *Dose d'entretien*

On recommande une dose de 20 mg par jour pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Les effets indésirables suivants ont été plus fréquents au sein d'une cohorte de patients (n = 104) ayant reçu le médicament à raison de 25 mg par jour : alopecie, perte pondérale et élévation des taux d'enzymes hépatiques. L'emploi d'une dose supérieure à 20 mg par jour est déconseillé. Si la dose d'entretien recommandée est mal tolérée sur le plan clinique, on peut l'abaisser à 10 mg par jour. En raison de la longue demi-vie du métabolite actif du léflunomide, il faut surveiller le patient étroitement après la réduction de la dose, car le taux plasmatique du métabolite peut mettre plusieurs semaines à baisser (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Les effets du médicament peuvent être perceptibles après 4 semaines et une amélioration des effets du médicament peut être observée jusqu'à 4 à 6 mois après le début du traitement.

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique ne s'impose chez les patients âgés de plus de 65 ans.

#### *Enfants*

L'emploi est contre-indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

#### *Insuffisance rénale*

Étant donné le rôle du rein dans l'élimination du léflunomide et le manque de données cliniques sur l'utilisation du médicament chez les insuffisants rénaux, la prudence s'impose lorsque l'on envisage d'administrer le léflunomide à des patients atteints d'insuffisance rénale légère (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Dose oubliée**

Si le patient oublie de prendre un comprimé de pms-LEFLUNOMIDE, il doit le prendre dès qu'il s'en rend compte, à moins qu'il soit presque temps de prendre la prochaine dose. On doit informer le patient de ne pas doubler la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

### **Administration**

Le comprimé de pms-LEFLUNOMIDE doit être avalé entier, avec suffisamment d'eau ou d'un autre liquide. pms-LEFLUNOMIDE peut être pris avec ou sans aliments, sans égard aux repas, à

la même heure chaque jour.

## **SURDOSAGE**

On a signalé des cas de surdosage chronique chez des patients recevant des doses quotidiennes de léflunomide allant jusqu'à 5 fois la dose quotidienne recommandée ainsi que des cas de surdosage aigu chez des adultes et des enfants. Aucun effet indésirable n'est survenu dans la majorité des cas de surdosage qui ont été signalés. Dans les cas où des effets indésirables ont été signalés, ils concordaient avec le profil d'innocuité du léflunomide (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les effets indésirables observés le plus fréquemment ont été la diarrhée, les douleurs abdominales, la leucopénie, l'anémie et une modification à la hausse des résultats des épreuves de la fonction hépatique.

Advenant un surdosage important ou une toxicité importante, il est recommandé d'administrer de la cholestyramine ou du charbon activé.

La cholestyramine administrée par voie orale à raison de 8 g, 3 fois par jour, pendant 24 heures à 3 volontaires en bonne santé a permis de réduire les taux plasmatiques d'A771726 d'environ 40 % en 24 heures et de 49 % à 65 % en 48 heures (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédures d'élimination).

Il a été démontré que l'administration de charbon activé (poudre en suspension) par voie orale ou au moyen d'une sonde nasogastrique (50 g toutes les 6 heures, pendant 24 heures) permet de réduire les taux plasmatiques du métabolite actif, A771726, de 37 % en 24 heures et de 48 % en 48 heures.

Si la situation clinique le justifie, la procédure d'élimination peut être répétée.

Des études portant sur l'hémodialyse et sur la DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire) ont démontré que le principal métabolite du léflunomide, le A771726, n'était pas dialysable.

En cas de surdosage présumé,  
communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le léflunomide est un immunomodulateur dérivé de l'isoxazole qui inhibe la synthèse *de novo* des pyrimidines et exerce une action antiproliférative. Après son administration par voie orale, il est rapidement biotransformé en son métabolite A771726 qui est actif *in vitro*, et que l'on suppose être le médicament actif *in vivo*. Des modèles animaux de maladies auto-immunes ont révélé que le léflunomide exerce des effets prophylactiques et thérapeutiques. De plus, le léflunomide se

caractérise par une action anti-inflammatoire de même que par une faible action analgésique et antipyrétique. Dans un modèle de septicémie expérimentale, le léflunomide n'a pas altéré la résistance des souris à des bactéries pathogènes.

En milieu *in vitro*, après une stimulation par des mitogènes, le métabolite A771726 inhibe la prolifération des lymphocytes T, la synthèse de l'ADN, et l'expression de certains antigènes nucléaires et de surface contribuant à l'activation et à la prolifération des lymphocytes T. Il inhibe, proportionnellement à la dose, la prolifération – stimulée par les antigènes – des cellules mononucléées humaines du sang périphérique (CMSP) et des lignées cellulaires humaines et murines transformées. L'action antiproliférative régresse lorsqu'on ajoute de l'uridine à la culture cellulaire, ce qui indique que le métabolite A771726 agit sur la biosynthèse *de novo* des pyrimidines. L'inhibition *in vivo* par le léflunomide de la réaction du greffon contre l'hôte régresse aussi lorsqu'on ajoute de l'uridine à l'alimentation, autre preuve de l'action du métabolite A771726 sur la synthèse *de novo* des pyrimidines.

La dihydroorotate déshydrogénase (DHODH) est une enzyme qui participe à la synthèse *de novo* des pyrimidines, laquelle est essentielle à la synthèse de l'ADN. Or, on a démontré que le métabolite A771726 se fixe à la DHODH et qu'il l'inhibe de façon marquée. Dans le modèle de transplantation cardiaque hétérotopique, l'activité de la DHODH diminue dans les lymphocytes s'infiltrant dans l'allogreffe de tissu cardiaque chez les animaux recevant du léflunomide. *In vitro*, l'incubation de lymphocytes T du sang périphérique humain stimulés par la phytohémagglutinine et l'interleukine-2 (PHA/IL-2) en présence du métabolite A771726 a déclenché l'arrêt du cycle cellulaire à la phase G1 ou encore, à la phase S pendant la synthèse de l'ADN. L'ajout d'uridine exogène a renversé cet effet, et le nombre de cellules apoptotiques n'a pas augmenté. L'élévation du taux de l'anti-oncogène p53 et l'expression subséquente de l'inhibiteur p21 des kinases dépendantes des cyclines (CDK) semblent médier cette interruption réversible du cycle cellulaire.

L'incubation *in vitro* du métabolite A771726 en présence de DHODH de rat, de souris et d'humain entraîne l'inhibition de l'activité enzymatique à des concentrations plus faibles que celles qui exercent une action antiproliférative sur des cellules en voie de division rapide (10 à 367 nmol). Les enzymes de rat et de souris sont plus sensibles à l'effet inhibiteur du métabolite A771726 (CI<sub>50</sub> 0,14 ± 0,08 et 16 ± 11 nmol, respectivement) que l'enzyme humaine (CI<sub>50</sub> 46 ± 6 nmol).

Ces données réunies montrent que, *in vivo*, à des concentrations atteignables chez les patients, le léflunomide inhibe la synthèse *de novo* des pyrimidines dans les lymphocytes activés et d'autres lignées cellulaires en voie de division rapide, ce qui entraîne l'interruption réversible du cycle cellulaire.

L'inhibition de l'activité des tyrosines kinases a aussi été signalée, tant *in vitro* qu'*in vivo*. Ces effets s'observent à des concentrations d'A771726 beaucoup plus élevées que les concentrations nécessaires à l'inhibition de la DHODH et pourraient être secondaires à l'effet exercé sur la DHODH. De plus, on a démontré que le léflunomide administré par voie orale et le métabolite A771726 utilisés *in vitro* modulent le processus d'adhésion cellulaire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

## **Pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques du léflunomide, évalués d'après les concentrations plasmatiques du métabolite actif A771726, ont été étudiés chez des sujets en bonne santé et chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

### **Absorption :**

Après l'administration par voie orale d'une dose de 100 mg de <sup>14</sup>C-léflunomide à des volontaires en bonne santé, le léflunomide était indécélable (< 25 ng/mL) dans le plasma pendant la période d'échantillonnage étudiée (0,5 heure à 37 jours). Les concentrations plasmatiques de la substance marquée et du métabolite A771726 étaient superposables, ce qui témoigne d'une conversion importante en métabolite actif A771726 pendant le processus d'absorption. La 4-trifluorométhylaniline (TFMA), métabolite mineur, a été décelée dans le plasma animal et humain, mais à des concentrations (ng/mL) largement inférieures à celles du métabolite A771726 (mcg/mL). La récupération lente, mais presque complète, de la substance marquée sous forme de métabolites dénote une absorption presque complète du léflunomide chez l'humain.

Lors d'une étude de 24 semaines réalisée chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, l'état d'équilibre a été atteint dans un délai variant entre 7 et 8 semaines. Les concentrations plasmatiques moyennes du métabolite A771726 obtenues 24 heures après l'administration d'une dose d'attaque de 100 mg (8,5 mcg/mL) étaient 2 fois plus élevées que les concentrations obtenues après l'administration d'une dose d'attaque de 50 mg (4 mcg/mL). Après 24 semaines de traitement, les concentrations plasmatiques mesurées avant l'administration de la dose étaient liées de façon linéaire à la dose d'entretien (9, 18 et 6 mcg/mL après 5, 10 ou 25 mg par jour, respectivement). Les paramètres pharmacocinétiques du métabolite A771726 sont donc linéaires pour les doses d'attaque et d'entretien utilisées en clinique.

Après l'administration de doses uniques de léflunomide à des sujets en bonne santé, les concentrations plasmatiques maximales du métabolite A771726 sont atteintes en 6 à 12 heures. À la lumière du dosage du métabolite A771726, on peut affirmer que la biodisponibilité du léflunomide en comprimé, par comparaison à celle d'une solution orale, est de 80 %. On a observé une bioéquivalence entre le léflunomide administré avec un repas riche en gras/glucides et le léflunomide administré à jeun.

### **Distribution :**

Lors d'études portant sur des échantillons de plasma obtenus chez des sujets en bonne santé, le métabolite A771726 était fortement lié aux protéines (> 99 %, albumine). La fraction libre du métabolite se chiffrait à 0,62 %. La liaison du métabolite A771726 était linéaire jusqu'à la concentration de 573 mcg/mL. La fraction libre était légèrement supérieure (0,80 %) chez les sujets souffrant de polyarthrite rhumatoïde, comparativement à des sujets en bonne santé, et elle a à peu près doublé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. La liaison massive du métabolite A771726 aux protéines va de pair avec son faible volume de distribution. Après l'administration indépendante par voie intraveineuse du métabolite A771726, on a enregistré un volume de distribution à l'état d'équilibre de 11 L.

**Métabolisme :**

Lorsqu'il est administré par voie orale, le léflunomide se convertit rapidement en son métabolite actif, A771726. Des études chez l'animal donnent à penser que la conversion a lieu pendant le passage dans la paroi intestinale et le foie.

La biotransformation du métabolite A771726 ne relève pas d'une enzyme unique, et on a démontré qu'elle se produisait dans les fractions cellulaires, plus précisément le micrososome et le cytosol.

Les métabolites urinaires étaient principalement des glucuroconjugués du léflunomide et un dérivé de l'acide oxanilique du métabolite A771726, tandis que l'A771726 était le principal métabolite retrouvé dans les fèces.

**Excrétion :**

Après l'administration par voie orale d'une dose de 100 mg de <sup>14</sup>C-léflunomide à des volontaires en bonne santé, le <sup>14</sup>C-léflunomide récupéré dans les urines et les fèces pendant une période de 28 jours représentait 43 % et 48 % de la substance marquée totale, respectivement. On n'a pas retrouvé de léflunomide inchangé dans les urines ni dans les fèces. Le métabolite A771726 est éliminé lentement dans les fèces, probablement par excrétion biliaire, et dans les urines, par biotransformation lente en dérivé de l'acide oxanilique.

Après l'administration indépendante par voie intraveineuse du métabolite A771726, on a enregistré une clairance moyenne de 31 mL/h et une demi-vie d'élimination de 10 jours. On a obtenu une clairance approximative similaire ( $29 \pm 17$  mL/h) au sein d'une population de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde qui avaient été admis à des études pivots sur l'innocuité et l'efficacité du léflunomide.

Après l'administration de doses uniques de léflunomide à des sujets en bonne santé, les concentrations plasmatiques du métabolite A771726 baissent de façon mono-exponentielle, la demi-vie étant d'environ 8 jours. Après 24 semaines de traitement, la demi-vie d'élimination se chiffrait en moyenne entre 14 et 18 jours.

La demi-vie d'élimination du métabolite A771726 chez les patients est d'environ 2 semaines. L'administration par voie orale de charbon activé ou de cholestyramine est efficace pour accélérer l'élimination du métabolite A771726. Pendant l'administration par voie orale de charbon activé (50 g, 4 fois par jour) ou de cholestyramine (8 g, 3 fois par jour), la demi-vie du métabolite A771726 a baissé pour atteindre environ 24 heures. Bien que l'on ignore le mécanisme de l'accélération de l'élimination, on croit qu'il pourrait être lié à l'interruption de la transformation entérohépatique ou de la dialyse dans la muqueuse gastro-intestinale.

**Populations particulières et états pathologiques**

**Insuffisance rénale :** Chez des sujets souffrant d'insuffisance rénale terminale ayant reçu une dose unique de 100 mg de léflunomide par voie orale, les concentrations plasmatiques du métabolite A771726 mesurées avant et après la dialyse (dialyse péritonéale continue ambulatoire [DPCA] ou hémodialyse) étaient comparables aux concentrations obtenues chez des volontaires

en bonne santé ayant reçu la même dose. L'hémodialyse permet d'éliminer le métabolite A771726 un peu plus rapidement et d'en raccourcir la demi-vie. Les paramètres pharmacocinétiques du métabolite observés chez les patients recourant à la DPCA étaient comparables à ceux observés chez des volontaires en bonne santé.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C, dans un endroit sec. Protéger de la lumière. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Comprimés

**10 mg** : Chaque comprimé blanc, rond, portant l'inscription « L » d'un côté et « 10 » de l'autre contient et les ingrédients non médicinaux suivants : alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), amidon de maïs, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, lactose, polyéthylèneglycol, povidone, et talc. Disponible en flacons PEHD de 30 et 100 comprimés pelliculés.

**20 mg** : Chaque comprimé blanc cassé, triangulaire, portant l'inscription « L » d'un côté et « 20 » de l'autre contient et les ingrédients non médicinaux suivants : alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), amidon de maïs, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, lactose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, povidone, et talc. Disponible en flacons PEHD de 30 et 100 comprimés pelliculés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

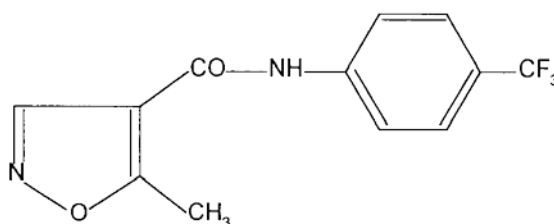
Dénomination commune : léflunomide

Nom chimique : 5-méthyl-N-[4-(trifluorométhyl)phényl]isoxazole-4-carboxamide

Formule moléculaire :  $C_{12}H_9F_3N_2O_2$

Masse moléculaire : 270,2 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le léflunomide se présente sous forme de poudre blanche ou blanchâtre. Le léflunomide est pratiquement insoluble dans l'eau et les systèmes tampons aqueux. Le léflunomide est facilement soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétate d'éthyle, le carbonate de propylène, l'acétone et l'acétonitrile.

Valeur pKa : 10,8 à 23°C.

Point de fusion : entre 165°C et 167°C.



## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence, randomisée, parallèle à un bras avec des comprimés pms-LEFLUNOMIDE à 10 mg a été réalisée en comparaison avec des comprimés d'ARAVA® à 10 mg d'Aventis Pharma, administrés en 1 comprimé de 10 mg chez 79 hommes adultes volontaires en bonne santé sous conditions de jeûne. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

#### SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Léflunomide (1 x 10 mg) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test pms-LEFLUNOMIDE	Référence ARAVA*	Rapport des Moyennes Géométriques (%)	Intervalle de Confiance 90%
ASC <sub>0-72</sub> (ng.h/ml)	58009,68 58494,05 (13,25)	59440,06 59837,35 (11,95)	97,59	93,20 – 102,19
ASC <sub>1</sub> § (ng.h/ml)	NAP	NAP	NAP	NAP
C <sub>MAX</sub> (ng/ml)	1065,3 1076,7 (14,47)	1119,7 1128,7 (13,12)	95,14	90,32 – 100,23
T <sub>MAX</sub> ** (h)	3,52 (29,16)	3,11 (54,38)	---	---
T <sub>1/2</sub> § (h)	NAP	NAP	---	---

\* Les comprimés ARAVA sont fabriqués au Canada par Sanofi-Aventis Canada inc.

\*\* Paramètre exprime sous forme de moyenne arithmétique

§ Vu la conception de l'étude, les paramètres ASC et T<sub>1/2</sub> ne pouvaient pas être calculés

Une étude de bioéquivalence, randomisée, parallèle à un bras avec des comprimés pms-LEFLUNOMIDE à 20 mg a été réalisée en comparaison avec des comprimés d'ARAVA® à 20 mg d'Aventis Pharma, administrés en 1 comprimé de 20 mg chez 79 hommes adultes volontaires en bonne santé sous conditions de jeûne. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

Léflunomide (1 x 20 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test pms-LEFLUNOMIDE	Référence ARAVA*	Rapport des Moyennes Géométriques (%)	Intervalle de Confiance 90%
ASC <sub>0-72</sub> (ng.h/ml)	107377,32 108487,37 (15,01)	112073,98 113377,86 (11,63)	95,81	90,69 – 102,22
ASC <sub>1</sub> <sup>§</sup> (ng.h/ml)	NAP	NAP	NAP	NAP
C <sub>MAX</sub> (ng/ml)	1926,9 1948,6 (16,68)	2102,5 2122,6 (10,05)	91,65	86,63 – 96,95
T <sub>MAX</sub> ** (h)	3,98 (40,66)	3,37 (39,61)	---	---
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	NAP	NAP	---	---

\*Les comprimés ARAVA sont fabriqués au Canada par Sanofi-Aventis Canada inc.

\*\*Paramètre exprime sous forme de moyenne arithmétique

§Vu la conception de l'étude, les paramètres ASC et T<sub>1/2</sub> ne pouvaient pas être calculés

Deux études cliniques pivots avec témoins placebo ont mis en évidence l'efficacité et l'innocuité de léflunomide (léflunomide) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Les résultats de ces études sont présentés selon les paramètres suivants : « taux de réussite selon l'ACR » (*American College of Rheumatology*) par groupe de traitement, « taux de répondeurs selon l'ACR » au fil du temps, évaluation radiographique de la progression de la maladie et mesures de qualité de vie liée à la santé. L'ACR entend par « réussite selon l'ACR » un patient qui termine l'étude et qui est un répondeur selon les paramètres de l'étude. Un « répondeur selon l'ACR » correspond à un patient chez qui on a noté une amélioration  $\geq 20$  % quant au nombre d'articulations sensibles à la palpation et enflées ainsi qu'une amélioration de 3 des 5 critères suivants : [i] évaluation globale par le médecin, [ii] évaluation globale par le patient, [iii] évaluation de la capacité ou de l'incapacité fonctionnelle selon le questionnaire d'évaluation de l'état de santé (*Health Assessment Questionnaire* ou HAQ) ou sa version modifiée (*Modified Health Questionnaire* ou MHAQ), [iv] évaluation de l'intensité de la douleur sur une échelle visuelle analogique et [v] vitesse de sédimentation globulaire (VSG) ou taux de protéine C réactive (CRP). Les améliorations de la capacité ou de l'incapacité fonctionnelle et de la qualité de vie liée à la santé étaient mesurées au moyen du HAQ ou du MHAQ, de la technique d'énonciation des problèmes (*Problem Elicitation Technique* ou PET) et du questionnaire abrégé en 36 points (*Medical Outcomes Survey Short Form 36* ou SF-36).

Lors de l'étude US301, on a admis 511 sujets souffrant de polyarthrite rhumatoïde évolutive depuis au moins 6 mois. Les sujets étaient randomisés selon un rapport 3:2:3 dans l'un des 3 groupes suivants : (1) le léflunomide à raison de 20 mg par jour après une dose d'attaque de 100 mg par jour pendant 3 jours; (2) placebo; ou (3) méthotrexate à raison de 7,5 mg par semaine ou plus, jusqu'à concurrence de 15 mg par semaine. Le traitement durait 52 semaines. Parmi les patients qui avaient complété les 12 premiers mois de l'étude US301, 235 ont continué de recevoir le traitement à double insu pendant 12 mois additionnels. La dose de léflunomide est demeurée inchangée à 20 mg par jour tandis que la dose de méthotrexate pouvait être portée jusqu'à 20 mg par semaine. Au total, 190 patients ont reçu le traitement à double insu pendant 2 ans.

Lors de l'étude MN301, on a admis 358 sujets souffrant de polyarthrite rhumatoïde évolutive et ayant au moins 6 articulations sensibles à la palpation et 6 articulations enflées. Les sujets étaient randomisés selon un rapport 3:2:3 dans l'un des 3 groupes suivants : (1) le léflunomide à raison de 20 mg par jour après une dose d'attaque de 100 mg par jour pendant 3 jours; (2) placebo; (3) sulfasalazine à raison de 2,0 g par jour. Le traitement durait 24 semaines. L'étude MN303 était une prolongation à l'insu de l'étude MN301 d'une durée de 6 mois, ce qui a permis une comparaison de 12 mois des groupes de traitement ayant reçu du léflunomide et de la sulfasalazine dans le cadre de l'étude MN301. Parmi les 168 patients qui avaient complété les 12 mois de traitement de l'étude MN303, 146 ont été admis à l'étude de prolongation MN305 d'une durée de 1 an, réalisée à double insu. Les patients ont continué à recevoir du léflunomide ou de la sulfasalazine suivant la même posologie quotidienne qu'à la fin de l'étude MN303. Au total, 116 patients ont reçu le traitement à double insu pendant 2 ans.

Lors de l'étude MN302, un essai clinique complémentaire à l'étude US301, 999 sujets souffrant de polyarthrite rhumatoïde évolutive ont été randomisés afin de recevoir du léflunomide à raison de 20 mg par jour ou du méthotrexate à raison de 7,5 mg par semaine au départ, cette dose étant

ensuite portée jusqu'à 15 mg par semaine. Le traitement durait 52 semaines. Parmi les 736 patients qui avaient complété les 12 mois de traitement de l'étude MN302, 612 ont été admis à l'étude de prolongation MN304 d'une durée de 1 an, réalisée à double insu. Les patients ont continué à recevoir du léflunomide ou du méthotrexate suivant la même posologie quotidienne qu'à la fin de l'étude MN302. Au total, 497 patients ont reçu le traitement à double insu pendant 2 ans.

#### Taux de répondeurs selon l'ACR

Les taux de réussite selon l'ACR dans les études pivots avec témoins placebo (y compris la prolongation [MN303] de l'étude MN301) sont présentés à la figure 1. Sur le plan statistique, l'efficacité de léflunomide était significativement supérieure à celle du placebo pour ce qui est d'atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en fonction du critère principal, le taux de réussite selon l'ACR. Le taux de réussite selon l'ACR associé au traitement par le léflunomide était constant dans les études de 6 et de 12 mois (41 % à 49 %).

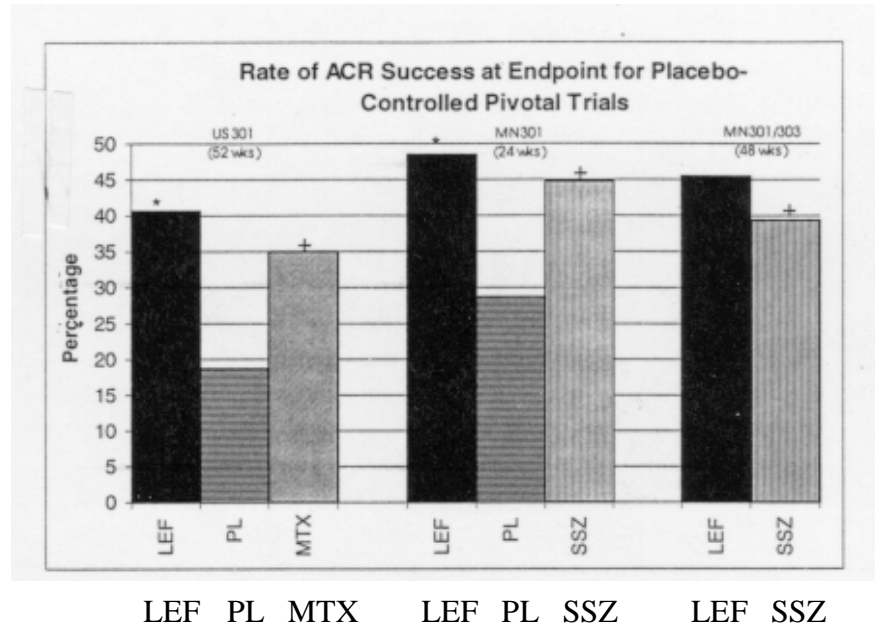
Figure 1

**Taux de réussite selon l'ACR en fin d'étude lors des études pivots avec témoins placebo**

US301  
(52 sem.)

MN301  
(24 sem.)

MN301/MN303  
(48 sem.)



\* $p \leq 0,01$  le léflunomide vs placebo  
 + Équivalence statistique du comparateur actif et du léflunomide  
 LEF = léflunomide;  
 MTX = méthotrexate;  
 PL = placebo;  
 SSZ = sulfasalazine

Les taux de répondeurs selon l'ACR au fil du temps que l'on a obtenus lors des études pivots avec témoins placebo sont présentés dans les figures 2 et 3. Sur le plan statistique, l'efficacité de léflunomide était significativement supérieure à celle du placebo pour tous les critères, y compris le taux de répondeurs selon l'ACR, et pour chacun des critères établis pour les répondeurs selon l'ACR (nombre d'articulations sensibles à la palpation, nombre d'articulations enflées, évaluations globales par le patient et le médecin, évaluation de l'intensité de la douleur, évaluation au moyen du HAQ ou du MHAQ, et vitesse de sédimentation globulaire [VSG] ou taux de protéine C réactive [CRP]) ainsi que pour les critères de la raideur matinale et du taux de facteur rhumatoïde. L'effet du traitement par le léflunomide était déjà perceptible après 1 mois, s'est stabilisé après 3 à 6 mois et s'est maintenu tout au long du traitement. Le taux de répondeurs au traitement par le léflunomide en fin d'étude selon l'ACR était constant dans les études de 6 et de 12 mois (52 % à 55 %).

Figure 2

Taux de répondeurs selon l'ACR au fil du temps lors des études MN301/303

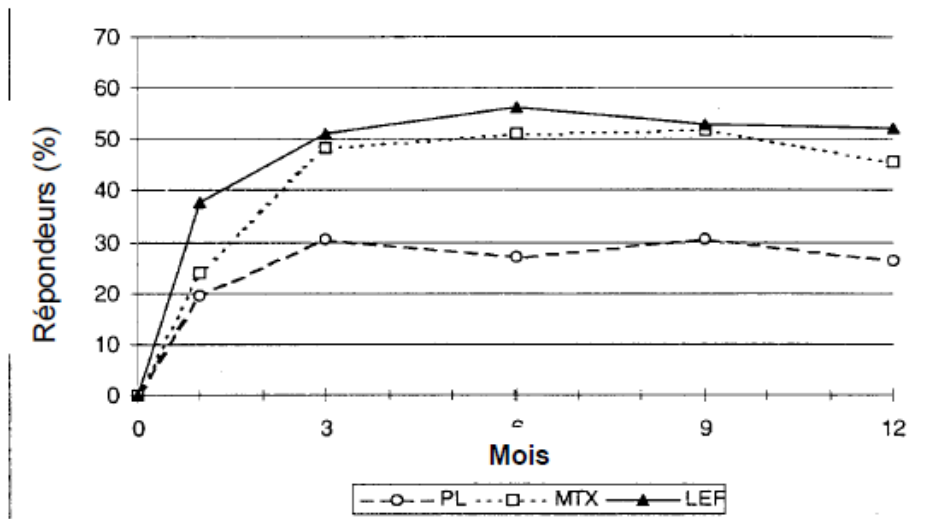
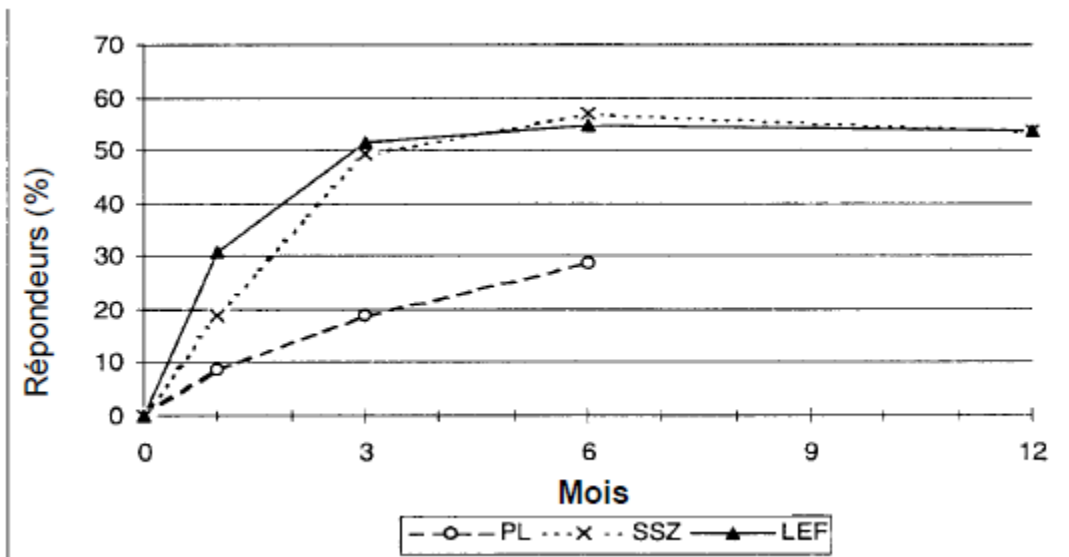


Figure 3

Taux de répondeurs selon l'ACR au fil du temps lors des études MN301/303



Après avoir reçu le traitement pendant 12 mois dans le cadre des premières études cliniques pivots, les patients ont fait l'objet d'une évaluation au terme d'un traitement à double insu pendant 12 mois additionnels (période totale de traitement : 2 ans) dans le cadre des études US301, MN305 et MN304. L'amélioration du taux de répondeurs selon l'ACR observée après 6 et 12 mois s'est maintenue pendant 2 ans.

De plus, lors d'une étude avec témoins placebo portant sur la réponse en fonction de la dose et réalisée chez 402 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive, le traitement par le léflunomide à 5 mg par jour s'est révélé inefficace. En revanche, le traitement par le léflunomide à raison de 10 mg par jour et de 25 mg par jour s'est montré statistiquement supérieur au placebo. Les taux de répondeurs en fin d'étude selon l'ACR pour les doses de 10 et de 25 mg étaient comparables à ceux obtenus lors des études cliniques pivots avec témoins placebo.

### Résultats des analyses radiographiques

Les résultats de l'analyse radiographique selon la méthode de Sharp dans les 2 études pivots avec témoins placebo (y compris la prolongation MN303 de l'étude MN301) sont présentés au tableau 3. Statistiquement parlant, le traitement par le léflunomide était supérieur au placebo pour ce qui est de retarder la progression de la maladie mesurée d'après le pincement de l'interligne articulaire et l'érosion osseuse visibles sur les clichés radiographiques. On a aussi constaté que, comparativement au placebo, le traitement par le léflunomide retardait la progression de l'érosion osseuse, puisque le pourcentage de patients chez qui l'érosion a évolué avait diminué significativement sur le plan statistique (3 % vs 12 % dans l'étude US301, et 3 % vs 16 % dans l'étude MN301). Chez 30 % des patients, on n'avait pas obtenu de radiographies appariées et on a dû avoir recours à des analyses de sensibilité pour valider les résultats. On n'a pas observé de corrélation entre les modifications radiographiques et l'évolution de l'état clinique.

	US301 – 12 mois			MN301 – 6 mois			MN301/303 – 12 mois		
	Variation moyenne du score total	Variation moyenne du sous-score de l'érosion	Variation moyenne du sous-score du pincement de l'interligne articulaire	Variation moyenne du score total	Variation moyenne du sous-score de l'érosion	Variation moyenne du sous-score du pincement de l'interligne articulaire	Variation moyenne du score total	Variation moyenne du sous-score de l'érosion	Variation moyenne du sous-score du pincement de l'interligne articulaire
LEF	0,53±4,5*†	0,23±2,20*	0,31±2,78*	-0,06±12,3*	0,17±4,50*	0,22±8,02*	0,90±5,3	0,74±2,18	0,16±3,98
PL	2,16±4,0	0,89±1,87	1,27±2,69	5,60±9,83	1,97±4,02	3,63±7,31	--	--	--
MTX	0,88±3,3	0,47±1,83	0,41±1,81	--	--	--	--	--	--
SSZ	--	--	--	1,44±13,0	0,78±3,56	0,66±9,73	1,46±13,0	0,92±3,76	0,54±9,69

\*  $p \leq 0,05$  le léflunomide vs placebo

†  $p \leq 0,05$  le léflunomide vs comparateur actif

LEF = léflunomide; SSZ = sulfasalazine; PL = placebo; MTX = méthotrexate

Comme l'ont démontré les études pivots avec témoins placebo, le traitement par le léflunomide a permis de réduire la douleur, l'enflure articulaire et la sensibilité articulaire à la palpation, en plus d'améliorer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde. Après 1 an, le traitement par le léflunomide comparativement à un placebo, pouvait avoir retardé l'atteinte articulaire évaluée d'après le pincement de l'interligne articulaire et l'érosion osseuse visibles sur les clichés radiographiques; cependant, on n'a constaté aucune différence constante entre le léflunomide et le

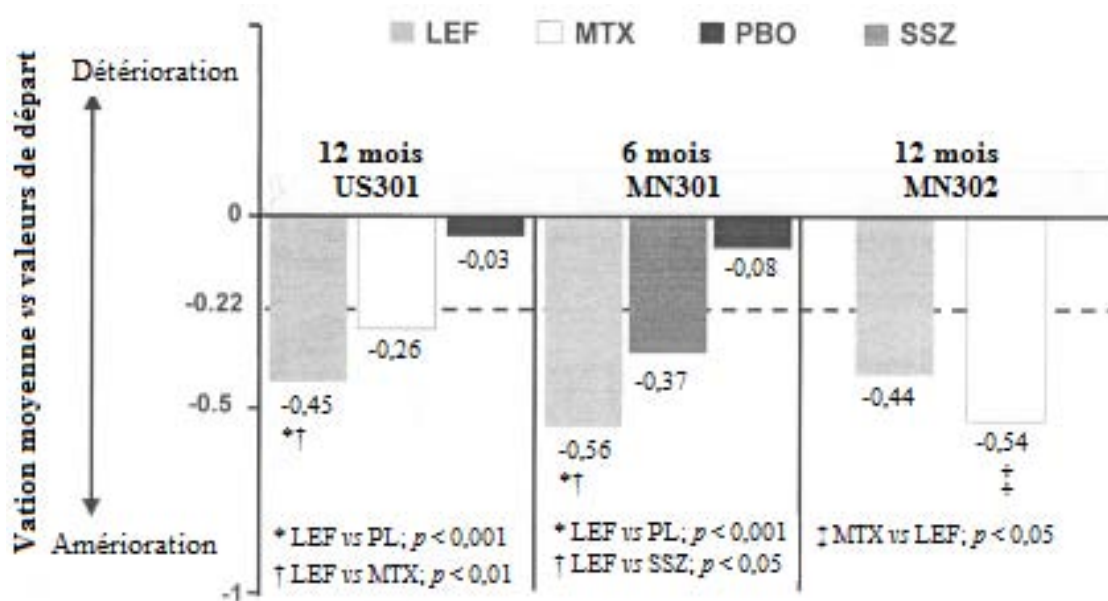
méthotrexate ni entre le léflunomide la sulfasalazine lors des évaluations de l'atteinte articulaire.

### Capacité fonctionnelle

Le questionnaire d'évaluation de l'état de santé (*Health Assessment Questionnaire* ou HAQ) permet d'évaluer la capacité fonctionnelle et le degré d'incapacité fonctionnelle des patients en fonction de critères spécifiques à la maladie (s'habiller, se lever, manger, marcher, faire sa toilette, atteindre les objets, saisir les objets et vaquer à ses activités). L'indice d'incapacité HAQ (*HAQ Disability Index* ou HAQ DI) se calcule en additionnant les scores les plus bas de chacune des 8 catégories, modifiés par l'utilisation d'appareils et de dispositifs d'aide.

La figure 4 ci-après illustre la variation moyenne de l'indice d'incapacité HAQ par rapport aux valeurs de départ observée dans le cadre des essais de 6 et de 12 mois réalisés avec témoins placebo et actif.

Figure 4  
**Variation de l'indice d'incapacité HAQ**



Les variations de l'indice d'incapacité HAQ ont permis de conclure que le traitement par le léflunomide était statistiquement et significativement supérieur au placebo au chapitre de l'amélioration de la capacité fonctionnelle par rapport aux valeurs de départ. L'amélioration obtenue pour toutes les catégories du questionnaire dans le groupe traité par le léflunomide était significative sur le plan clinique, dépassant le seuil de changement fixé à 0,22 unité. La supériorité de léflunomide par rapport au placebo a été systématiquement démontrée dans les 8 catégories du HAQ dans le cadre des 2 essais réalisés avec témoins placebo.

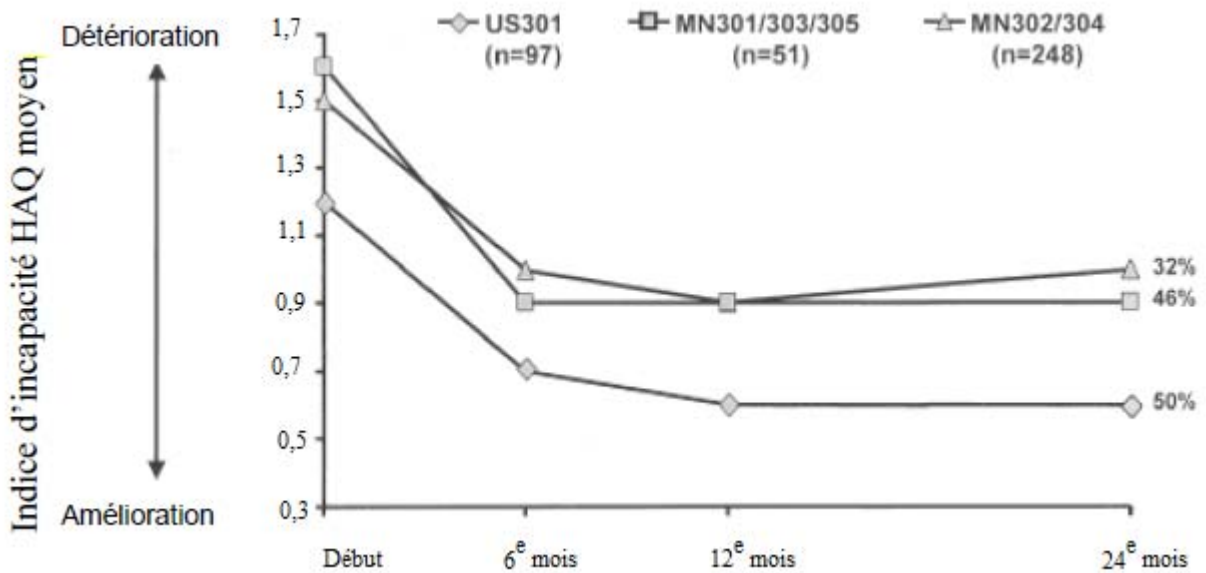
L'amélioration de la capacité fonctionnelle et de l'incapacité démontrée après 6 et 12 mois s'est maintenue pendant 2 ans, comme l'illustre la figure 5. Chez les patients ayant continué de



recevoir un traitement par le léflunomide pendant une deuxième année dans le cadre des études US301, MN301-305 et MN302-304 réalisées à double insu, on a pu continuer d'observer après 24 mois une amélioration marquée et significative sur le plan clinique, de l'indice d'incapacité HAQ par rapport aux valeurs de départ. Ces résultats ont été documentés dans les 3 études, et aucune différence significative sur le plan clinique n'a été notée entre les résultats obtenus à 12 et à 24 mois.

Figure 5

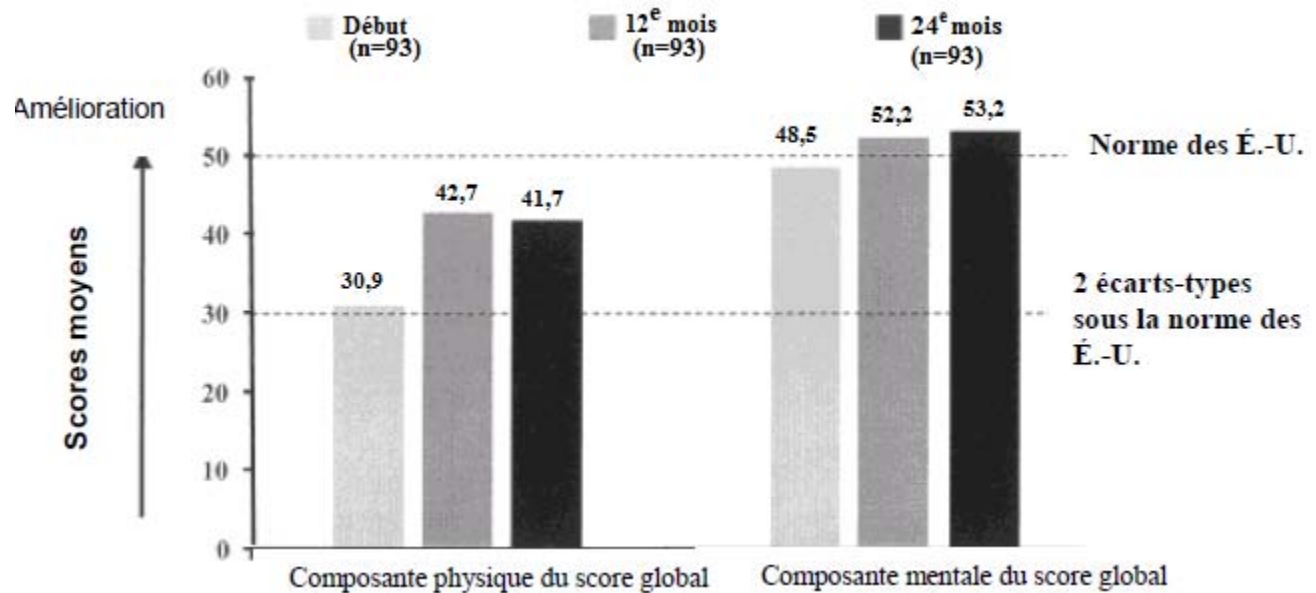
**Variation de l'indice d'incapacité HAQ – Cohorte suivie pendant 2 ans**



Le questionnaire abrégé en 36 points (*Health Outcomes Survey Short Form 36* ou SF-36) est un outil générique qui permet d'évaluer la capacité fonctionnelle, ainsi que le fonctionnement social et émotionnel. Dans le cadre de l'étude US301, on a observé après 12 mois une amélioration statistiquement significative des scores chez les patients traités par le léflunomide comparativement à ceux qui avaient reçu le placebo, et ce, pour 5 des 8 échelles du questionnaire SF-36 (capacité fonctionnelle, douleur, perception de l'état de santé général, énergie et fonctionnement social), ainsi qu'une amélioration de la composante physique du score global et du score mesurant la productivité au travail selon les réponses au questionnaire sur les restrictions relatives au travail. Chez les patients traités par le léflunomide, l'amélioration de la capacité fonctionnelle et du fonctionnement émotionnel, mesurée à l'aide du questionnaire SF-36, s'est maintenue du 12<sup>e</sup> au 24<sup>e</sup> mois, comme l'illustre la figure 6.

Figure 6

**Variation du score obtenu au questionnaire SF-36 – Cohorte suivie pendant 2 ans**



**PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

**Pharmacologie animale**

**Modèles d'auto-immunité**

Chez le rat, la prévention des symptômes de l'arthrite provoquée était dépendante de la dose efficace moyenne (DE<sub>50</sub>) de léflunomide de 1 à 4,5 mg/kg/j. L'administration du léflunomide a permis de supprimer les changements décelables par radiographie de la structure osseuse et des tissus péri-articulaires lorsque le traitement était amorcé dans les 12 jours suivant l'induction de la maladie, et les bienfaits ont persisté pendant une période allant jusqu'à 79 jours. Les souris porteuses de la maladie provoquée ont toutefois eu besoin d'une dose 3 fois plus forte que les rats pour bénéficier de la même efficacité. Chez le rat, dans l'arthrite monoarticulaire provoquée par un antigène, l'administration de léflunomide (10 mg/kg/j, par voie orale) pendant la phase effectrice s'est traduite par une inhibition significative de l'inflammation de type hypersensibilité retardée.

Le traitement par le léflunomide a été associé à une diminution des lésions secondaires chroniques dans la polyarthrite à adjuvant provoquée par des mécanismes immunopathologiques; le léflunomide était donc comparable aux immunosuppresseurs. Chez des rats atteints d'une encéphalomyélite allergique médiée par les lymphocytes T, maladie apparentée à la sclérose en plaques, le léflunomide et le métabolite A771726 se sont révélés efficaces à des doses de 10 mg/kg/j, administrées par voie orale, pendant 17 jours. Chez des rats atteints d'une néphrite tubulo-interstitielle, maladie apparentée à une néphropathie auto-immune, le léflunomide s'est

révélé efficace à des doses de 5 à 10 mg/kg/j, administrées par voie orale, pendant 13 jours.

Lors de plusieurs études, le léflunomide s'est révélé efficace à la fois pour prévenir et traiter les troubles auto-immuns, réduire la formation d'anticorps et améliorer les taux de survie, et ses effets ont persisté longtemps après l'interruption du traitement. Chez des rats qui recevaient du léflunomide (10 mg/kg/j, par voie orale) pendant la constitution d'une arthrite provoquée par le collagène, l'administration de léflunomide a entraîné une inhibition importante de l'œdème arthritique des pattes, des lésions aux pattes, de la réponse en phase aiguë, de la formation d'anticorps anti-collagène, du phénomène d'Arthus causé par l'administration intradermique de collagène et de l'inflammation de type hypersensibilité retardée.

L'administration de léflunomide (10 à 30 mg/kg/j, par voie orale), qui a commencé 17 jours après la baisse de la protéinurie consécutive à l'injection de cellules lymphoïdes parentales, a permis de diminuer le dépôt de complexes immuns et l'indice de la réaction du greffon contre l'hôte lorsque l'on a évalué l'état des animaux 10 semaines après l'induction de la maladie. En outre, le traitement par le léflunomide a permis de normaliser la réponse des lymphocytes spléniques à la stimulation par des mitogènes, laquelle réponse est moins marquée chez les animaux malades.

### ***Modèles d'immunomodulation***

Les études sur l'immunomodulation englobaient notamment des études sur la cytotoxicité à médiation cellulaire (réponse de la cellule T à l'antigène), sur les greffes de peau et sur l'allergie de type 1. Le léflunomide a supprimé la cytotoxicité à médiation cellulaire. Chez la souris, l'administration de léflunomide (50 mg/kg, par voie orale ou intrapéritonéale) a permis de prévenir la synthèse et la prolifération de lymphocytes T cytotoxiques induite par un antigène, mais le métabolite A771726 n'a pas entravé directement la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles mononucléées humaines du sang périphérique (CMSP) contre les cellules cibles K-562. Chez la souris, l'administration de léflunomide (12,5 mg/kg/j, par voie orale; 25 à 100 mg/kg/j, par voie intrapéritonéale) et du métabolite A771726 (10 à 20 mg/kg/j, par voie orale; 10 mg/kg/j, par voie intrapéritonéale) a inhibé les réponses des lymphocytes B dépendantes et indépendantes des lymphocytes T. Le métabolite A771726 a inhibé la prolifération des lymphocytes B et la sécrétion d'IgM, possiblement en supprimant l'expansion de cellules sécrétrices d'anticorps ou en inhibant la différenciation ou la sécrétion de lymphocytes B. Le léflunomide a modifié le système immunitaire en atténuant l'activité des lymphocytes, surtout les lymphocytes B. Par conséquent, ces agents exercent une activité immunosuppressive, à la fois dans les réponses de type humoral et les réponses à médiation cellulaire.

### ***Mécanismes qui sous-tendent les effets auto-immuns et immunodulateurs***

Le léflunomide a exercé une action antiproliférative lors d'expériences *in vitro* sur des lymphocytes de souris, de rat, de singe et d'humain, soit non stimulés, soit stimulés par divers mitogènes de lymphocytes B et T. L'action antiproliférative a aussi été observée dans les lignées cellulaires murines et humaines transformées, mais non stimulées, ainsi que dans la réaction de divers lymphocytes murins en présence de cellules spléniques allogéniques. La concentration inhibitrice à 50 % (CI<sub>50</sub>) s'élevait à < 1,0 mmol dans les cellules de rat, mais les cellules murines et humaines étaient moins sensibles, la CI<sub>50</sub> atteignant 10,0 mmol.

Chez plusieurs espèces, le métabolite A771726 a inhibé, proportionnellement à la dose, la

prolifération de splénocytes, de thymocytes, de lymphocytes et de cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) stimulée par divers mitogènes et interleukines. Le métabolite A771726 a inhibé l'expression du récepteur de l'interleukine-2 (IL-2) ainsi que des antigènes nucléaires Ki-67 et PCNA (antigène nucléaire des cellules prolifératives) dans les CMSP humaines. Ces 2 protéines nucléaires sont associées à la progression du cycle cellulaire.

Dans les cellules spléniques de rongeur, les CMSP humaines et plusieurs lignées cellulaires, le métabolite A771726 a bloqué l'activation des lymphocytes à un point en aval de la transmission des premiers signaux. L'action inhibitrice du métabolite A771726 sur la prolifération des cellules s'apparente à celle de 2 immunosuppresseurs, le bréquinar et la rapamycine.

Cependant, l'inhibition de la progression du cycle cellulaire n'incluait pas la synthèse générale des protéines.

Fait important lié aux effets sur le cycle cellulaire, le métabolite A771726 inhibe la biosynthèse *de novo* des pyrimidines. Le métabolite A771726 inhibe la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH), enzyme mitochondriale qui catalyse la conversion du dihydroorotate (DHO) en orotate, quatrième étape de la biosynthèse *de novo* de l'uridine et de la cytidine, nucléotides à base pyrimidique. Ces nucléotides sont essentiels aux fonctions normales des cellules du système immunitaire. Comme le montrent les résultats suivants obtenus chez la souris, l'inhibition de la synthèse des pyrimidines sous-tend les effets antiprolifératifs du métabolite A771726 :

- A771726 ne réussit pas à bloquer la prolifération cellulaire provoquée par les mitogènes en présence d'uridine, alors qu'il y parvient en l'absence d'uridine.
- L'inhibition de l'hypersensibilité retardée a fait ressortir un lien qualitatif avec les affinités de liaison de plusieurs analogues du métabolite A771726 et avec l'inhibition de l'activité de la DHODH.
- L'uridine fait obstacle à l'inhibition de la réaction du greffon contre l'hôte.

La  $CI_{50}$  du métabolite A771726 pour la DHODH recombinante de rat et d'humain s'élevait à 1 nmol et à 19 nmol, respectivement. Le léflunomide était un inhibiteur relativement faible des enzymes recombinantes de rat et d'humain :  $CI_{50} = 98$  nmol et 6,3 nmol, respectivement.

L'induction de l'interruption du cycle cellulaire à la limite des phases G1/S dans les lymphocytes T exposées *in vitro* au métabolite est médiée par l'inhibition de la DHODH et la déplétion subséquente de pyrimidines, ce qui active les voies des protéines p53 et p21<sup>WAF-1</sup>.

L'ordre de grandeur de la  $CI_{50}$  pour l'inhibition de la DHODH de rat, de souris et d'humain ( $16 \pm 2$  nmol,  $81 \pm 12$  nmol et  $657 \pm 46$  nmol) est parallèle à l'ordre de grandeur de la  $CI_{50}$  pour l'inhibition de la prolifération cellulaire ( $0,14 \pm 0,08$   $\mu$ mol,  $16 \pm 11$   $\mu$ mol et  $46 \pm 6$   $\mu$ mol).

### ***Études sur l'inflammation***

Le léflunomide (1 à 25 mg/kg) a exercé une action anti-inflammatoire semblable à celle des AINS dans plusieurs modèles animaux de l'inflammation, y compris l'érythème causé par les rayons ultraviolets (UV) chez le cobaye, l'œdème des pattes causé par le carraghénane et la formation de granulomes en réponse à l'implantation de boules de coton chez le rat. L'efficacité du léflunomide dépendait de la dose administrée et du moment de l'administration. Le léflunomide s'est aussi

révélé efficace chez des rats ayant subi une surrenalectomie 3 jours plus tôt, ce qui indique que le léflunomide n'agit pas en stimulant la libération de corticostéroïdes endogènes. Diverses études ont révélé que le métabolite A771726 atténuait l'œdème auriculaire secondaire à l'acide arachidonique chez la souris. L'application topique de léflunomide s'est révélée inefficace.

Les effets du léflunomide et du métabolite A771726 sur l'agrégation plaquettaire étaient faibles et variables. Les enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique, la phosphorylase A<sub>2</sub>, la 5-lipoxygénase et la leucotriène B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)-hydrolase, ne sont donc pas des cibles du métabolite A771726.

La réponse inflammatoire se caractérise par l'adhésion des leucocytes à l'endothélium, aux membranes basales et à d'autres surfaces. Des études ont révélé que le métabolite A771726 inhibe l'adhésion, y compris l'adhésion secondaire au FMLP (f-Met-Leu-Phe) des leucocytes à l'endothélium de veinule mésentérique de rat *in vivo*, l'agrégation des CMSP et des cellules mononucléées d'origine splénique dans le diabète auto-immun expérimental chez la souris, et l'adhésion homotypique spontanée et provoquée par du phorbol-ester des CMSP et des cellules mononucléées du liquide synovial chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

#### ***Pharmacologie axée sur l'innocuité***

Chez le chien, l'administration de léflunomide par voie intraduodénale (1 à 100 mg/kg) n'a pas modifié les paramètres cardiovasculaires. Bien que le léflunomide ressemble dans une certaine mesure aux anilines et aux anilides, lesquels entraînent une méthémoglobinémie, il n'a pas altéré la production de méthémoglobine par le sang humain entier à des concentrations variant entre 37 et 370 mmol (*in vitro*).

On a étudié l'effet du léflunomide sur l'appareil digestif du rat. L'administration à court terme de léflunomide à des rats à jeun a été associée à une dose ulcérateuse moyenne (DU<sub>50</sub>) d'environ 33 mg/kg. Dans les mêmes conditions, le naproxène a été associé à une DU<sub>50</sub> de 19 mg/kg alors que la phénylbutazone a été associée à une DU<sub>50</sub> de 53 mg/kg. Chez des rats qui ont reçu du léflunomide pendant 4 jours sans être à jeun, la DU<sub>50</sub> s'élevait à environ 70 mg/kg.

Chez des singes mâles de la famille des cébidés, comparativement aux singes ayant reçu uniquement l'excipient, l'administration de léflunomide à raison de 20 mg/kg par voie orale a entraîné une augmentation marquée de l'excrétion d'acide urique, mais n'a pas modifié l'excrétion d'urine et d'électrolytes.

Dans une série d'expériences réalisées chez la souris et le rat, le léflunomide (10 à 100 mg/kg, par voie orale) n'a pas entraîné d'effet ou n'a entraîné qu'un léger effet sur le comportement général, le système nerveux central et le système nerveux autonome.

Chez des chiens anesthésiés par le pentobarbital, on a évalué l'effet du léflunomide administré par voie intraduodénale à raison de 1, de 10 et de 100 mg/kg sur les paramètres de la fonction respiratoire. Chez des cobayes anesthésiés, les effets bronchospasmodiques du léflunomide (4 à 15 mg/kg) étaient dirigés spécifiquement contre la bradykinine, mais pas contre l'acétylcholine, l'histamine ou la sérotonine.

Le léflunomide administré par voie orale à raison de 10, de 20 et de 40 mg/kg n'a entraîné aucun effet antagoniste sur la ptose secondaire à la réserpine ou à la tétrabénazine.

L'inhibition *ex vivo* de l'agrégation plaquettaire provoquée par le collagène a été évaluée chez le lapin après l'administration par voie orale de doses de 5, de 10, de 15, de 20 et de 25 mg/kg de léflunomide. Ces doses ont donné lieu à une inhibition légère ou modérée de l'agrégation plaquettaire.

### **Interactions médicamenteuses**

Chez des rats à qui on a administré du léflunomide (0,1 à 3,0 mg/kg/j, par voie orale) en association avec de l'indométhacine (4,25 mg/kg/j, par voie orale), 2 fois par jour, pendant 4 jours, comparativement à des rats recevant de l'indométhacine seule, on n'a pas observé d'augmentation significative de la fréquence d'érosions ou d'ulcères gastro-intestinaux.

Dans une étude portant sur l'effet salidiurétique et l'effet diurétique de diurétiques classiques chez le rat, le léflunomide a été administré par voie orale à raison de 5, de 10 et de 20 mg/kg, seul ou en association avec l'hydrochlorothiazide (HCT) à raison de 50 mg/kg et le furosémide à raison de 25 et de 50 mg/kg. La phénylbutazone servait de médicament de référence dosé à 20, à 50 et à 100 mg/kg.

Chez des rats ayant reçu une surcharge de soluté physiologique par voie orale, le léflunomide a exercé un léger effet diurétique, mais n'a exercé aucun effet substantiel sur la diurèse provoquée par l'HCT ou le furosémide. La phénylbutazone a atténué significativement les effets diurétiques de l'HCT et du furosémide. Le léflunomide a entraîné une légère diminution de l'excrétion de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{Cl}^-$ , mais pas de  $\text{K}^+$ . Le léflunomide n'a eu aucun autre effet sur l'action de l'HCT et du furosémide. Chez des rats ayant reçu une surcharge de soluté physiologique par voie intrapéritonéale, le léflunomide n'a pas entraîné d'effet diurétique important ni altéré l'effet diurétique de l'HCT ou du furosémide. Chez des rats n'ayant pas reçu de surcharge de soluté physiologique, le léflunomide n'a pas exercé à lui seul d'effet diurétique et a eu tendance à atténuer l'effet de l'HCT et à réduire légèrement l'effet du furosémide. Le léflunomide administré seul ou en association avec l'HCT n'a pas modifié l'excrétion des ions, mais a accentué l'excrétion des ions associée au furosémide. La phénylbutazone a accentué l'effet diurétique de l'HCT et du furosémide.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Tableau 4 – Liste des études de toxicité aiguë sur le léflunomide et ses métabolites

Composé à l'étude	Espèce	Dose (mg/kg de poids corporel) – voie	DL <sub>50</sub> (mg/kg de poids corporel) - Observations
Léflunomide	Souris	200, 500 – orale	entre 200 et 500 <b>Mortalité</b> : à 500 mg/kg, la mort est survenue en 24 h. <b>Symptômes</b> : diminution de l'activité, larmolement, tremblements.
		200, 400 – i.p	<b>Résultats de l'autopsie</b> : légère coloration des reins chez l'animal mort spontanément.
	Rat	100, 250 – orale	entre 100 et 250 <b>Mortalité</b> : 1/4 (100 mg/kg), 3/4 (250 mg/kg); la mort est survenue en 4 à 10 jours. <b>Symptômes</b> : halètement, diminution de l'activité (100 mg/kg); démarche surélevée, diminution de l'activité (250 mg/kg). <b>Résultats de l'autopsie</b> : estomac et thorax remplis de liquide, foie ferme de surface inégale chez les rats morts spontanément; aucun changement chez les rats qui ont survécu pendant 3 semaines.
		200, 400 – i.p.	entre 200 et 400 <b>Mortalité</b> : 1/4 (200 mg/kg), 4/4 (400 mg/kg). La DL <sub>50</sub> par voie intrapéritonéale variait entre 200 et 400 mg/kg. La mort est survenue en 2 à 19 jours après l'administration de la dose. <b>Symptômes</b> : réduction de la motricité, poils hérissés, rampelement, position recroquevillée (400 mg/kg). <b>Résultats de l'autopsie</b> : coloration anormale du foie, coloration rougeâtre des muqueuses de l'intestin grêle, résidus du composé à l'étude dans l'abdomen des rats morts spontanément; aucun changement chez les rats qui ont survécu pendant 3 semaines.
<b>Métabolites</b>			
A771726	Souris	100, 200 – orale	entre 100 et 200 <b>Mortalité</b> : à 200 mg/kg, la mort est survenue en 6 à 8 jours après l'administration de la dose. <b>Symptômes</b> : à 200 mg/kg, réduction de la motricité, poils hérissés, tremblements passagers, rampelement, décubitus ventral, coloration rouge-brun des fèces, diminution du poids corporel. <b>Résultats de l'autopsie</b> : aucun changement visible à l'œil nu chez les survivants; coloration rouge-brun foncé ou rouge du contenu de l'intestin chez les animaux qui sont morts spontanément.

Composé à l'étude	Espèce	Dose (mg/kg de poids corporel) – voie	DL <sub>50</sub> (mg/kg de poids corporel) - Observations
		100, 160 – i.p.	entre 100 et 160 <b>Mortalité</b> : 1 animal à 100 mg/kg; à 160 mg/kg, la mort est survenue 3 jours après l'administration de la dose. <b>Symptômes</b> : à 100 mg/kg, réduction de la motricité, démarche tremblante, larmoiement, poils hérissés, halètement, tremblements passagers, décubitus ventral, coloration rouge-brun des fèces; à 160 mg/kg, rampement, respiration marquée au niveau du flanc, diarrhée, tremblements passagers. <b>Résultats de l'autopsie</b> : aucun changement visible à l'œil nu.
	Rat	100, 200, 500 – orale	entre 100 et 200 <b>Mortalité</b> : à 200 et à 500 mg/kg, la mort est survenue de 3 à 5 jours après l'administration de la dose. <b>Symptômes</b> : à 200 et à 500 mg/kg, réduction de la motricité et diarrhée. <b>Résultats de l'autopsie</b> : coloration rougeâtre des muqueuses de l'estomac et de l'intestin; aucun changement chez les rats qui ont survécu pendant 3 semaines.
		63, 100 – i.p.	environ 100 <b>Mortalité</b> : à 100 mg/kg, la mort est survenue de 2 à 9 jours après l'administration de la dose. <b>Symptômes</b> : diarrhée, pelage ébouriffé, démarche tremblante ou ataxique, réduction de la motricité, halètement et œdème de l'iris. <b>Résultats de l'autopsie</b> : à 100 mg/kg, chez les survivants : lobes du foie enflés en partie, revêtement laiteux à la surface du foie, petits dépôts de la taille d'une tête d'épingle sur le foie; aucun changement chez les rats qui sont morts spontanément ou ont reçu 63 mg/kg.
Trifluorométhylaniline (TFMA)	Souris	400, 1000 – orale	entre 400 et 1000 <b>Mortalité</b> : en 24 heures, à 400 mg/kg, chez 1 souris sur 4 et à 1000 mg/kg, chez 1 souris sur 1. <b>Symptômes</b> : diminution de l'activité, rampement, décubitus ventral, respiration accélérée ou irrégulière, cyanose et nécrose profonde; chez les 2 animaux qui sont morts spontanément, l'autopsie a révélé une coloration brun pâle ou grise des poumons. <b>Résultats de l'autopsie</b> : aucun changement visible à l'œil nu n'a été constaté chez les survivants



### Toxicité à long terme

Tableau 5 - Liste des études de toxicité à long terme sur le léflunomide et ses métabolites

Composé à l'étude	Espèce	Voie	Durée	Doses (mg/kg de poids corporel)	Observations clés
Léflunomide	Souris	Orale	14 jours	0; 15; 30; 60; 100	À 60 et à 100 mg/kg, 1 animal sur 16 et 11 animaux sur 16, respectivement, sont morts. On a observé une anémie, une diminution du nombre de plaquettes et une atrophie des tissus lymphoïdes à 30, à 60 et à 100 mg/kg/j. Chez les souris ayant reçu 60 ou 100 mg/kg/j, on a aussi observé des ulcères gastro-œsophagiens, une dégénérescence ou une atrophie des organes reproducteurs ainsi qu'une hyperplasie ou une hypocellularité médullaire.
		Orale	14 jours	30	Le comportement et l'état de santé général n'ont pas été altérés. Les taux de TFMA oscillaient entre 200 et 350 ng/mL à 2 heures et entre 70 et 170 ng/mL à 24 heures.
		Orale	3 mois	0; 3; 10; 30	Toutes les souris ont survécu jusqu'au moment prévu de l'autopsie, sauf 1 souris mâle ayant reçu 3 mg/kg/j et 1 souris femelle ayant reçu 10 mg/kg/j. Chez les mâles qui ont reçu 10 ou 30 mg/kg/j et les femelles qui ont reçu 30 mg/kg/j, on a observé une augmentation du poids de la rate et du ratio poids de la rate/poids corporel. Chez les souris qui ont reçu 30 mg/kg/j, on a aussi observé une augmentation du poids du foie et du ratio poids du foie/poids corporel. Chez les femelles à qui on a administré 30 mg/kg/j, on a observé une diminution du poids du thymus et du ratio poids du thymus/poids corporel. On a noté une augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire splénique et une hypertrophie centrolobulaire hépatocellulaire chez les souris ayant reçu 30 mg/kg/j. Chez les souris qui ont reçu 30 mg/kg/j, l'atrophie du thymus et des tissus lymphoïdes était plus fréquente.
Rat	Orale	14 jours	0; 10; 16; 25	À 25 mg/kg/j, 2 rats sont morts; tous les autres ont survécu jusqu'au moment prévu de l'autopsie. Chez les rats qui recevaient 25 mg/kg/j, on a noté un gain pondéral moindre. Le poids du thymus était plus faible chez les rats ayant reçu 25 mg/kg/j. Des lésions de la muqueuse gastrique étaient présentes chez 1 rat sur 10 à 16/mg/kg et chez la plupart des rats à 25 mg/kg/j.	

Composé à l'étude	Espèce	Voie	Durée	Doses (mg/kg de poids corporel)	Observations clés
		Orale	3 mois	0; 5; 10; 20	Dans les groupes ayant reçu 3, 10 ou 20 mg/kg/j, 2 rats sur 30, 5 rats sur 30 et 22 rats sur 30 sont morts, respectivement. Les mâles ayant reçu 10 mg/kg ainsi que les mâles et les femelles ayant reçu 20 mg/kg ont pris moins de poids que les rats témoins. À 20 mg/kg, la consommation d'aliments a baissé, et on a observé les changements hématologiques suivants : diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de plaquettes après 4 semaines d'administration. Chez les rats qui ont reçu 20 mg/kg, le nombre de leucocytes était plus faible et le nombre de neutrophiles, plus élevé. Le taux d'AST était élevé chez les rats ayant reçu 20 mg/kg. Toujours dans le groupe ayant reçu 20 mg/kg, on a observé une augmentation du poids du foie et des reins; chez les femelles ayant reçu 10 ou 20 mg/kg, on a noté une augmentation du poids de la rate. Les altérations histopathologiques notées chez les rats qui sont morts pendant la période de traitement sont notamment une nécrose du myocarde et du foie, un œdème pulmonaire, des épanchements de sang dans l'appareil digestif et une altération de la muqueuse gastro-intestinale.
		Orale	3 mois	0; 2; 4; 8	Profil de toxicité semblable à celui de l'étude antérieure.
		Orale	6 mois	0; 0; 5; 1; 2; 4	12 animaux sont morts dans le groupe qui recevait 4,0 mg/kg, par comparaison à 1 animal dans le groupe qui recevait 0,5 mg/kg. Le taux d'AST était élevé chez les rats mâles du groupe 4,0 mg/kg à la fin de la période d'administration et à la fin de la période d'évaluation. Les résultats suivants ont été observés chez tous les animaux du groupe ayant reçu une forte dose (10 animaux morts et 2 animaux moribonds sacrifiés) : a) déplétion marquée des cellules hématopoïétiques dans la moelle osseuse, mais conservation de l'érythropoïèse et, en général, absence de thrombopoïèse dans la rate; b) hémorragies dans au moins un segment de la moelle épinière, souvent dans les ganglions lymphatiques examinés et, chez certains animaux, dans les méninges, le tube digestif et les parois de la vessie urinaire; c) atrophie marquée du thymus.
	Chien	Orale	5 jours	8; 16	À l'autopsie, on a observé une hyperémie de la muqueuse gastro-intestinale chez les chiens qui recevaient 16 mg/kg.

Composé à l'étude	Espèce	Voie	Durée	Doses (mg/kg de poids corporel)	Observations clés
		Orale	3 mois	0; 4; 8; 16	Dans le groupe ayant reçu 16 mg/kg/j, 2 chiens sur 6 sont morts. Les symptômes comprenaient une légère décoloration passagère des muqueuses à toutes les doses, une diminution de la consommation d'aliments et du poids corporel (animaux émaciés) et une hypoperfusion des vaisseaux rétinéens à la dose de 16 mg/kg. Chez 1 femelle ayant reçu la dose de 4 mg/kg, on a noté une diminution du nombre d'érythrocytes. On a noté une anémie avec corps de Heinz dans les groupes ayant reçu 8 et 16 mg/kg. Chez les mâles du groupe ayant reçu 16 mg/kg, on a observé une augmentation des taux d'azote uréique du sang, d'AST et de bilirubine. On a également enregistré une augmentation du poids du foie et une hypoplasie érythrocytaire aux doses de 8 et de 16 mg/kg. Dans le groupe ayant reçu 16 mg/kg, on a noté des ulcères gastriques ou duodénaux, une nécrose hépatique ainsi qu'une décoloration de la prostate et des testicules.
		Orale	6 mois	0; 0,8; 2,5; 8	À 8 mg/kg/j, on a enregistré une perte pondérale chez les chiens morts spontanément. On a aussi noté une opacité focale de la cornée chez tous les animaux, y compris les témoins; cette opacité était plus marquée à 8 mg/kg/j. Certains chiens présentaient un ulcère cornéen. Enfin, dans tous les groupes, y compris les témoins, on a noté une hématopoïèse extramédullaire extrême, une hémossidérose dans la rate, le foie et la moelle osseuse (2,5 à 8 mg/kg/j), ainsi que la présence d'un lipopigment endogène dans l'épithélium des tubes rénaux.
		Orale	12 mois	0; 0,25; 0,8; 2,5	Chez 2 chiens ayant reçu 2,5 mg/kg/j, on a observé une peau sèche érythémateuse et une alopecie. Les altérations pathologiques et histopathologiques présentes seulement chez les animaux autopsiés avant la fin de l'étude étaient une cachexie grave, une exsiccose et une décoloration des muscles du squelette et de l'intestin. On a aussi noté une hématopoïèse médullaire, une involution grave du thymus et une déplétion de lymphocytes spléniques. Dans les muscles du squelette et le diaphragme, on a noté une hypertrophie disséminée des fibres alors que la paroi musculaire de l'estomac dans la région du pylore était infiltrée de cellules mononucléées et de granulocytes éosinophiles. Dans les épreuves de laboratoire, on a enregistré une baisse du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite, du nombre de corps de Heinz et de corps de Howell-Jolly présents dans les érythrocytes, ainsi qu'une augmentation du nombre de réticulocytes.
	Singe	Orale	14 jours	20	Chez le mâle, on a noté une faiblesse musculaire légère ou modérée à partir du jour 7. Une diminution modérée du poids corporel a été notée chez les 2 animaux. On a observé une baisse modérée du nombre d'érythrocytes et une augmentation du nombre de réticulocytes chez les 2 animaux.

Composé à l'étude	Espèce	Voie	Durée	Doses (mg/kg de poids corporel)	Observations clés
		Orale	30 jours	0; 2; 6,3; 20	Profil de toxicité semblable à celui de l'étude antérieure.
Métabolite					
A771726	Rat	i.v.	30 jours	0; 3,2; 8; 20	Six animaux sur 30 sont morts à la dose de 3,2 mg/kg, 12 animaux sur 30 à la dose de 8 mg/kg et 27 animaux sur 30 à la dose de 20 mg/kg. La dose sans effet toxique était inférieure à 3,2 mg/kg/j. Les symptômes étaient les suivants : perte pondérale liée à la dose; diminution de la consommation d'aliments; hypoactivité; présence de sang dans les fèces; décubitus ventral; piètre état général; piètre état nutritionnel; pelage ébouriffé; démarche surélevée et pâleur de la peau à 20 mg/kg. On a observé des variations proportionnelles à la dose des valeurs de laboratoire suivantes : diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite; augmentation du volume globulaire moyen, des normoblastes, de la polychromatophilie, des corps de Heinz, des corps de Howell-Jolly, de la réticulocytose; diminution du nombre de plaquettes et de leucocytes; augmentation des taux d'AST et d'ALT; nombre très faible de plaquettes et de leucocytes; augmentation du temps de coagulation; augmentation du nombre de granulocytes (8 mg/kg), augmentation du taux d'urée chez les femelles à 8 et à 20 mg/kg. La mort intercurrente était généralement causée par une infection bactérienne (maladie de Tyzzer).
		i.v.	30 jours	0; 0,25; 1	Deux animaux sur 30 sont morts à la dose de 1 mg/kg. La dose sans effet toxique s'élevait à 0,25 mg/kg/j. On a observé les symptômes suivants chez les 2 animaux qui sont morts : hypoactivité, membres arrières qui traînent, décubitus ventral et piètre état de santé général. Chez les 2 animaux qui sont morts, on a observé les résultats pathologiques suivants : diminution marquée de l'hématopoïèse associée à une hémorragie cérébelleuse létale dans le premier cas; maladie de Tyzzer mortelle et coloration anormale du foie, de la moelle osseuse et de la vessie, et diminution de la taille des vésicules séminales et de la prostate dans l'autre cas.
	Chien	i.v.	30 jours	0; 0,8; 2,5; 8	Aucun animal n'est mort. Chez certains animaux, on a observé la diarrhée, une décoloration des muqueuses buccales et une légère diminution du poids corporel à la dose de 8 mg/kg. On a observé une anémie hémolytique toxique à 8 mg/kg. Chez 1 mâle et 2 femelles (8 mg/kg), on a observé une augmentation de la prolifération érythropoïétique dans la moelle osseuse, une décoloration des muscles intestinaux et une coloration brun pâle du foie; chez 1 mâle, on a noté une diminution des tissus adipeux de la moelle osseuse.

Composé à l'étude	Espèce	Voie	Durée	Doses (mg/kg de poids corporel)	Observations clés
TFMA	Souris	Orale	3 mois	0; 10; 32; 100	Sept animaux sur 40 sont morts à la dose de 100 mg/kg/j. La dose maximale tolérée était inférieure à 10 mg/kg/j. On a observé les symptômes suivants : cyanose, essoufflement, respiration haletante, piètre état de santé général, flancs renfoncés, coloration rougeâtre de l'urine, décubitus ventral, pelage ébouriffé, diminution de l'activité, fermeture des paupières, démarche ataxique, position recroquevillée (100 mg/kg/j); diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite; présence de corps de Heinz; variation du taux d'hémoglobine des érythrocytes; augmentation du taux total de bilirubine; réticulocytose; diminution du nombre de plaquettes; augmentation du nombre de leucocytes liée à la dose. On a noté une augmentation du volume globulaire moyen et de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine à 32 ou à 200 mg/kg/j. Les changements pathologiques notés étaient une coloration anormale de la rate, du foie, des poumons et des ganglions lymphatiques, de même qu'une modification de la taille de ces organes. La taille de la rate a augmenté proportionnellement à la dose. Les changements histopathologiques étaient la sidérose liée à la dose, une hématopoïèse extramédullaire dans la rate et la présence de cellules de Kupffer dans le foie et l'épithélium des tubes rénaux.

### Reproduction et tératologie

Le léflunomide s'est révélé tératogène et a causé la mort de l'embryon ou du fœtus sans entraîner de toxicité générale ni modifier la fertilité de la génération des parents. Le caractère tératogène a été mis en évidence dans les études de reproduction et de toxicité du développement chez le rat et le lapin.

#### *Conclusions des études sur la fertilité*

- Chez le rat, on n'a observé aucun effet sur la fertilité à  $\leq 4$  mg/kg/j.
- On n'a pas observé d'effet prénatal ou postnatal à 0,4 mg/kg/j.
- Le léflunomide était tératogène à  $\geq 1,25$  mg/kg/j.

#### *Conclusions des études sur l'embryotoxicité, la fœtotoxicité et la tératogénicité*

- Chez le rat, on n'a pas observé d'effet sur la mère ni sur le développement des petits à 1 mg/kg/j.
- Chez le lapin, on n'a pas observé d'effet sur la mère à  $\leq 10$  mg/kg/j ni sur le développement des petits à 1 mg/kg/j.
- Le léflunomide était tératogène à 15 mg/kg/j chez le rat et à 10 mg/kg/j chez le lapin.

#### *Conclusions des études périnatales et postnatales*

- Chez le rat, on n'a pas observé d'effet sur la mère à  $\leq 1,25$  mg/kg/j.
- On a observé d'effet sur le développement des petits à 0,4 mg/kg/j.
- Le léflunomide était tératogène à 4 mg/kg/j.

#### *Conclusions de l'étude in vitro*

- Le léflunomide et son métabolite majeur étaient tératogènes.
- Le métabolite A771726 était 2 fois plus actif que le HWA486 (molécule mère)

#### *Conclusions des études de toxicocinétique*

- Chez le lapin, on n'a pas observé de lien évident entre le  $T_{\max}$  associé à la dose et le nombre de doses administrées.
- L'administration de doses multiples a entraîné un effet seulement à 10 mg/kg (par opposition à 1 mg/kg).

Tableau 6 – Études sur la reproduction et la tératologie

Segment	Espèce/Souche	Groupe initial	Voie d'admin.	Doses mg/kg/j
I	Rat Wistar	32 M, 32 F (chaque groupe)	Orale	- LEF 0; 0,4; 1,25 ou 4 mg/kg pendant les 70 jours (M) et les 14 jours (F) avant l'accouplement. Administration continue chez les femelles pendant la gestation et la lactation.
II	Rat Wistar	3-10 F gravides (chaque groupe)	Orale	- LEF 5; 10; 15; 20 ou 30 mg/kg du 7 <sup>e</sup> au 16 <sup>e</sup> jour de la gestation
	Rat Wistar	22 F gravides	Orale	- LEF 1 ou 15 mg/kg du 7 <sup>e</sup> au 19 <sup>e</sup> jour de la gestation
	Lapin himalayen	2-11 F gravides	Orale	- LEF 5; 10; 15; 16; 20; 25 et 30 mg/kg du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de la gestation
	Lapin himalayen	20 F gravides	Orale	- LEF 0; 1 ou 10 mg/kg du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de la gestation
	Lapin himalayen*	15 F gravides (3 groupes de 5)	Orale	- A771726 0,1 et 10 mg/kg/j du 6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de la gestation
<i>In vitro</i>	Rat Sprague Dawley (souche non précisée) Cellules d'embryons de rats de 13 jours	10 F accouplées	i.v.	- LEF 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16; 31; 62; 125 et 250 mcg/mL.  - A771726 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16; 31; 62; 125 et 250 mcg/mL.
	III	Rat Wistar	20 F	Orale

\* Étude de toxicocinétique chez le lapin himalayen identique à l'étude du segment II réalisée chez le lapin pour générer des données de toxicocinétique chez des lapines gravides.

## Carcinogénèse

Tableau 7 – Études de carcinogénèse chez la souris et le rat

Espèce/Souche N <sup>bre</sup> , sexe par groupe	Doses (mg/kg/j) Voie d'administration Durée du traitement	Observations
<b>Souris/ CD-1</b> <i>Groupe 1</i> : 50 M, 50 F <i>Groupe 2</i> : 50+16 M, 50+16 F* <i>Groupe 3</i> : 50+16 M, 50+16 F* <i>Groupe 4</i> : 50+16 M, 50+16 F* <i>Groupe 5</i> : 70+16 M, 70+16 F	Groupe 1 : 0 mg/kg (témoin) Groupe 2 : 0 mg/kg (témoin) Groupe 3 : 1,5 mg/kg/j Groupe 4 : 5,0 mg/kg/j Groupe 5 : 15,0 mg/kg/j  Voie orale, sonde gastrique Étude de 2 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- augmentation du nombre absolu et du pourcentage de morts chez les mâles ayant reçu 15 mg/kg/j pendant la deuxième période de 12 mois de l'étude</li> <li>- augmentation de la fréquence de lymphomes malins chez les mâles ayant reçu 15 mg/kg/j</li> <li>- augmentation du nombre de nématodes dans la lumière du côlon chez les mâles ayant reçu 15 mg/kg/j</li> <li>- présence d'adénomes et de carcinomes bronchio-alvéolaires chez les femelles et les mâles traités</li> <li>- augmentation statistiquement significative du poids de la rate et du cerveau chez tous les mâles traités et chez les femelles ayant reçu 5 et 15 mg/kg/j</li> <li>- augmentation marquée de la fréquence d'alopécie disséminée chez les femelles ayant reçu 15 mg/kg/j</li> <li>- différences équivoques quant au cristallin oculaire entre les animaux traités et les témoins</li> <li>- augmentation légère, mais statistiquement significative, du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite chez toutes les femelles traitées</li> <li>- diminution statistiquement significative du volume globulaire moyen chez les femelles ayant reçu 15 mg/kg/j</li> <li>- augmentation marquée de la formation de corps de Heinz chez les femelles et les mâles ayant reçu 15 mg/kg/j</li> <li>- diminution statistiquement significative du nombre de thrombocytes chez les mâles ayant reçu 15 mg/kg/j</li> <li>- diminution statistiquement significative et généralement proportionnelle à la dose de l'évolution du poids corporel moyen chez les animaux ayant reçu 5 et 15 mg/kg/j, et, en fin d'étude, chez les femelles ayant reçu 1,5 mg/kg/j</li> </ul>
<b>Rat / Wistar</b> <i>Groupe 1</i> : 50 M, 50 F <i>Groupe 2</i> : 50 M, 50 F <i>Groupe 3</i> : 60 M, 60 F <i>Groupe 4</i> : 60 M, 60 F <i>Groupe 5</i> : 80 M, 80 F <i>Groupe 6</i> : 80 M, 80 F	Groupe 1 : 0 mg/kg (témoin) Groupe 2 : 0 mg/kg (témoin) Groupe 3 : 0,50 mg/kg/j Groupe 4 : 1,25 mg/kg/j Groupe 5 : 3,00 mg/kg/j Groupe 6 : 6,00 mg/kg/j  Voie orale, sonde gastrique Étude de 2 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- augmentation significative de la mortalité chez les animaux ayant reçu 6 mg/kg/j après 1 an de traitement, surtout chez les mâles</li> <li>- chez la plupart des animaux sacrifiés à 84 semaines, valeurs pathologiques de l'hémogramme indiquant une toxicité médullaire à l'autopsie, chez les mâles ayant reçu 6 mg/kg/j, augmentation de la fréquence de la coloration rougeâtre des testicules, des épидидymes et des ganglions lymphatiques, coloration blanchâtre du pancréas, coloration rouge du contenu de la vessie et ramollissement de la moelle osseuse</li> <li>- résultats moins prononcés et limités aux ganglions lymphatiques et à la moelle osseuse chez les femelles ayant reçu 6 mg/kg/j</li> <li>- chez les animaux ayant reçu 3 à 6 mg/kg/j, panmyélopathie de la moelle osseuse, thrombocytopenie et hémorragies multifocales entraînant la mort, surtout chez les mâles</li> <li>- chez les mâles ayant survécu jusqu'à la fin de l'étude, diminution du nombre de plaquettes dans les groupes ayant reçu de 0,5 à 3 mg/kg/j et baisse du nombre de leucocytes dans les groupes ayant reçu 1,25 et 3 mg/kg/j</li> <li>- aucun changement de l'histologie médullaire; aucun changement hématologique important chez les femelles ayant survécu</li> <li>- chez les rats tués pendant l'étude (témoins et rats traités), valeurs pathologiques de l'hémogramme (anémie, leucopénie ou leucocytose) et très peu d'animaux ayant reçu le HWA486 présentaient des corps de Heinz et des corps de Howell-Jolly ainsi qu'une augmentation des normoblastes</li> </ul>



Espèce/Souche N <sup>bre</sup> , sexe par groupe	Doses (mg/kg/j) Voie d'administration Durée du traitement	Observations
		- à 6 mg/kg, thrombocytopénie marquée ayant entraîné une augmentation du temps de coagulation et une exacerbation des hémorragies

\* 16 mâles et 16 femelles des groupes 2 à 5 ont servi d'animaux satellites pour les études de toxicocinétique.

### Mutagenèse

Divers tests visant à évaluer le potentiel mutagène du léflunomide, avec ou sans activation métabolique, ont donné systématiquement des résultats négatifs. Ces tests sont notamment des tests de mutation ponctuelle avec *Salmonella typhimurium* et *E. coli* (test d'Ames), le test *in vitro* de mutation génique au locus HGPRT sur des cellules V79 de hamster chinois, le test de synthèse non programmée de l'ADN sur cultures d'hépatocytes primaires de rat, le test du micronoyau *in vivo* chez la souris NMRI, et le test d'aberration chromosomique *in vivo* dans la moelle osseuse de hamster chinois.

En revanche, il ressort des études publiées que la TFMA (métabolite mineur du léflunomide) s'est révélée mutagène lors du test d'Ames, mais inactive dans le test de synthèse non programmée de l'ADN sur hépatocytes de rat. D'autres tests ont fait ressortir le potentiel mutagène *in vitro* de la TFMA lors du test d'Ames, du test de mutation génique au locus de l'enzyme HGPRT, et du test d'aberration chromosomique sur des cellules V79 de hamster chinois. Aucun effet mutagène/génotoxique n'a été observé dans les 2 études *in vivo* (test du micronoyau après l'administration par voie i.p. et test d'aberration chromosomique dans la moelle osseuse de hamster chinois).

### Toxicocinétique

Le léflunomide a été bien absorbé et rapidement transformé en son métabolite actif, A771726, chez la souris, le rat, le chien et l'humain. La conversion en métabolite A771726 était presque terminée après le premier passage (paroi de l'intestin et foie), et les concentrations de la molécule mère, le léflunomide, étaient supérieures au seuil de détection dans le plasma seulement à l'occasion. Il a été impossible de calculer l'ASC et, par conséquent, de comparer l'exposition au léflunomide dans toutes les espèces.

Le métabolite A771726 se caractérise par un faible volume de distribution (10,9 litres chez l'humain et 3,5 litres chez le chien) en raison d'une fixation massive aux protéines plasmatiques (> 98 % chez l'animal et > 99 % chez l'humain). La demi-vie d'élimination du métabolite A771726 (ou de la substance marquée totale qui reflétait presque exclusivement le métabolite A771726) dans le plasma s'élevait à 10,6 heures chez la souris, à 9 heures chez le rat, à environ 15 à 20 heures chez le chien et à 185 heures chez l'humain. On n'a observé aucun signe d'accumulation chez le rat ou chez le chien; chez l'humain, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre étaient voisines des concentrations prévues à la lumière des résultats obtenus avec une dose unique. Le tableau suivant montre une comparaison de l'ASC et de la C<sub>max</sub> pour le métabolite A771726 chez l'animal et chez l'humain après l'administration de plusieurs doses par jour. Chez le rat et le chien, ces données ont été obtenues dans le cadre d'études de toxicité alors que chez l'humain, elles sont tirées d'études cliniques de phase II réalisées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant des doses de 5, de 10 et de 25 mg. On n'a noté aucune différence significative entre les volontaires en bonne santé et les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde quant à ces paramètres.

Tableau 8 – Comparaison de l'ASC et de la C<sub>max</sub> du métabolite A771726

Espèce	Dose (mg/j)	ASC (mcg h/mL)	C <sub>max</sub> (mcg/mL) C <sub>24h (ss)</sub> chez l'humain
Humain	5	211	8,78
	10	432	17,98
	25	1512	63,0
Souris	1,5	156	7,5
	5	797	39,2
	15	2380	112
Rat	0,5	4,55	1,58
	1,25	12,8	4,00
	3,0	22,1	7,50
	6,0	39,0	13,1
Chien	0,25	12,8	1,04
	0,8	54,2	4,22
	2,5	221	16,1

Le tableau suivant présente les CI<sub>50</sub> pour les effets du métabolite A771726 sur l'activité de la DHODH et la prolifération cellulaire chez le rat, la souris et l'humain.

Tableau 9

CI <sub>50</sub> de dihydroorotate déshydrogénase (nmol)			
	Rat	Souris	Humain
A771726	16 ± 2	81 ± 12	657 ± 46
CI <sub>50</sub> de l'activité antiproliférative (mcmol)			
A771726	0,14 ± 0,008	16 ± 11	46 ± 6

## RÉFÉRENCES

### Polyarthrite rhumatoïde – Léflunomide

1. Bartlett R.R. An introduction to leflunomide. Immunopharmacology, SBU Rheumatology Proceedings of the Vienna Symposium, 12 October 1993. Birkhaeuser, Basel 1995:IX- XIV.
2. Bartlett R.R. Hoffnung auf hilfe. *Hoechst High Chem* 13:32-36.
3. Bruyn G.A.W., Griep E.N. Eruption of vasculitis during treatment with leflunomide for rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996(Suppl. 1);35:226, résumé 438.
4. Champion G., Loew-Friedrich I., Oed C., Seifert H. Comparison of different dosing regimens of leflunomide in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA). *Scand J Rheumatol* 1994;98(Suppl. 98), résumé 140.
5. Davis J.P., Cain G.A., Pitts W.J., Magolda R.L., Copeland R.A. The immunosuppressive metabolite of leflunomide is a potent inhibitor of human dihydroorotate dehydrogenase. *Biochem* 1996;35(4):1270-3.
6. Domljan Z., Popovic M., Mladenovic V., Rozman B., Mihajlovic D., Jajic I., *et al.* Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 1993;36(Suppl. 9):S56, résumé 108.
7. Fessler B. Leflunomide - Basic antirheumatic of the future? *Dtsch Apoth Ztg* 1996;136:3960-1.
8. Hermann M., Frangou C.G., Kirschbaum B. Cell cycle control of the de novo pyrimidine synthesis inhibitor leflunomide through the p53 and p21 pathways. *Arthritis Rheum* 1997;40(Suppl.):177.
9. Lucien J., Dias V.C., LeGatt D.F., Yatscoff R.W. The blood distribution and single dose pharmacokinetics of the immunosuppressant leflunomide. *Ther Drug Monit* 1995;17:402, résumé 75.
10. Metzler C., Reinhold-Keller E., Schmitt W., Gross W.L. Maintenance of remission with leflunomide in 11 patients with Wegeners Granulomatosis (WG). *Arthritis Rheum* 1997;40(Suppl. 9):S165, résumé 808.
11. Mladenovic V., Domljan Z., Rozman B., Jajic I., Mihajlovic D., Popovic M., *et al.* Phase II clinical trials with leflunomide in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:764.
12. Mladenovic V., Domljan Z., Rozman B., Jajic I., Mihajlovic D., Dordevic J., *et al.* Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1595-1603.

13. Morck H. Leflunomide, towards a new therapy for rheumatism. *Pharm Zt* 1988;133(20):28.
14. Musikic P., Logar D., Mladenovic V., Rozman B., Domljan Z., Jajic I., *et al.* Efficacy of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1992;51(Suppl. 2):58-59, résumé 223.
15. Parnham M.J. Leflunomide: A potential new disease-modifying anti-rheumatic drug. *Expert Opin Invest Drugs* 1995;4:777-779.
16. Plosker G.L., Wagstaff A.J., Emery P., Lang R. Leflunomide. *Clin Immunother* 1996;6:300-306.
17. Robertson S.M., Lang L.S. The efficacy of leflunomide in S-antigen-induced autoimmune uveitis. *Agents Actions* 1994;41:C274-275.
18. Roethig H.J., Collins J., Harnisch L., Rokitta C., Weber W. The effect of activated charcoal and cholestyramine on the pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:205.
19. Rozman B., Mladenovic V., Domljan Z., Jajic I., Popovic M., Mihajlovic D., *et al.* The effects of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35(Suppl. 9):108, résumé A235.
20. Rozman B., Domljan Z., Popovic M., Mladenovic V., Mihajlovic D., Jajic I., *et al.* Long term administration of leflunomide to patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 1994;37(Suppl.):S339, résumé 1071.
21. Rozman B., Domljan Z., Popovic M., Mladenovic V., Mihajlovic D., Jajic I., *et al.* Weekly administration of leflunomide to patients with active rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 1994;37(Suppl.):S339, résumé 1072.
22. Scott D.L., Strand V. Leflunomide: Novel therapeutic agents for the treatment of autoimmune diseases. New York: Marcel Dekker;1997;xiv:287-293.
23. Seifert H., Musikic P., Oed C., Loew-Friedrich I., Campion G. Clinical experience on leflunomide in patients with rheumatoid arthritis (RA), Symposium Leflunomide: Proceedings of the Vienna Symposium, 12 October 1993. Birkhaeuser, Basel 1995:A5
24. Seifert H., Loew-Friedrich I., Oed C. Leflunomide, A new immunomodulator for the treatment of chronic polyarthritis. *Z Rheumatol* 1994;53(Suppl. 1):78, résumé PL9.
25. Sharp J.T., Strand V., Leung H., Hurley F., Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(3):495-505.
26. Silva G.T. Jr., Morris R.E. Drug Evaluation: Leflunomide and malononitriloamides. *Exp*

*Opin Invest Drugs* 1997;6:51-64.

27. Strand V., Cohen S., Schiff M., Weaver A., Fleischmann R., Cannon G., *et al.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999;159(21):2542-2550.
28. Strand V., Tugwell P., Bombardier C., Maetzel A., Crawford B., Dorrier C., *et al.* Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1870-1878.
29. Tugwell P., Wells G., Strand V., Maetzel A., Bombardier C., Crawford B., *et al.* Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000;43(3):506-514.
30. Waer M. The use of leflunomide in transplantation immunology. *Transplant Immunol* 1996;4:181-185.
31. Weber W., Harnisch L. Use of a population pharmacokinetic model to predict clinical outcome of leflunomide, a new DMARD in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40(Suppl. 9): S153, résumé 731. 61st Nat Sci Mtg Am Coll Rheumatol 32nd Nat Sci Mtg Assoc Rheumatol Health Prof, Washington (Nov. 1997)
32. Weinblatt M.E., Kremer J.M., Coblyn J.S., Maier A.L., Helfgott S., Morrell M., *et al.* Leflunomide plus methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: *Arthritis Rheum* 1997; 40(Suppl. 9): S193, résumé 974. 61st Nat Sci Mtg Am Coll Rheumatol 32nd Nat Sci Mtg Assoc Rheumatol Health Prof, Washington (Nov. 1997).
33. Williams J.W., Discovery, rationale and developmental history of leflunomide. Dans : Lieberman R., Mukherjee A. éditeurs. *Principles of Drug Development in Transplantation and Autoimmunity*. Austin: Landes; 1996. p. 311-312.
34. Zivkovic M., Seifert H., Campion G. Leflunomide is a safe and effective drug in the therapy of active rheumatoid arthritis (RA). *Br J Rheumatol* 1994;33(Suppl. 1):149, résumé 282.

#### Polyarthrite rhumatoïde – Imagerie

1. Bluhm G.B., Sharp J.T., Tilley B.C., Alarcon G.S., Cooper S.M., Pillemer S.R. *et al.* Radiographic results from the minocycline in rheumatoid arthritis (MIRA) trial, 1997. *J Rheumatol* 1997;24(7):1295-1302.
2. Cuchacovich M., Couret M., Peray P., Gatica H., Sany J. Precision of the Larsen and the Sharp methods of assessing the radiologic change in patients with rheumatoid arthritis *J Arthritis Rheum* 1992;35:736-738.
3. Danfors T., Bergstrom M., Feltelius N., Ahlstrom H., Westerberg G., Langstrom, B. Positron

- emission tomography with <sup>11</sup>C-D-deprenyl in patients with rheumatoid arthritis. Evaluation of knee joint inflammation before and after intra-articular glucocorticoid treatment. *Scand J Rheumatol* 1997;26:43-48.
4. Drosos A.A., Tsifetaki N., Tsiakou E.K., Timpanidou M., Tsampoulas C. Tatsis C.K., *et al.* Influence of methotrexate on radiographic progression in rheumatoid arthritis : A sixty-month prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15(3):263-267.
  5. Fex E., Jonsson K., Johnson U., Eberhardt K. Development of radiographic damage during the first 5-6 yr of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort. *Br J Rheumatol* 1996;35:1106-1115.
  6. Forre O., Bjerkhoel F., Kjeldsen-Kragh J., Ostensen H., Astor T., Boe E., *et al.* Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine, Results of a 48-week multicenter study comparing low-dose cyclosporine with placebo. *Arthritis Rheum* 1994;37(10):1506-1512.
  7. Fries J.F., Bloch D.A., Sharp J.T., McShane D.J., Spitz P., Bluhm G.B., *et al.* Assessment of radiologic progression in rheumatoid arthritis- A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1986;29(1):1-9.
  8. Iannuzzi L., Dawson N., Zein N., Kushner I. Does drug therapy slow radiographic deterioration in rheumatoid arthritis? *N Engl J Med* 1983;309(17):1023-1028.
  9. Jeurissen M.E.C., Boerbooms A.M., van de Putte L.B., Doesburg W.H., Lemmens A.M. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1991;114(12): 999-1004.
  10. Kaarela K., Hannu K. Continuous progression of radiological destruction in seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1285-1287.
  11. Larsen A., Dale K., Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiologica* (Diagn.) 1977;18:481-491.
  12. Lassere M., Houssein D., Scott D., Edmonds J. Reference curves of radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis: Application of quantile regression and fractional polynomials. *J Rheumatol* 1997;24:1288-1294.
  13. Lopez-Mendez A., Daniel W.W., Reading J.C., Ward J.R., Alarcon G.S. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients enrolled in the Cooperative Systematic Studies of the Rheumatic Diseases Program randomized clinical trial of methotrexate, auranofin, or a combination of the two. *Arthritis Rheum* 1993;36:1364-1369.
  14. McDuffie F.C. Meta analysis of the effect of methotrexate on radiological progression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1623.
  15. Paimela L., Laasonen L., Kankaanpaa E., Leirisalo-Repo M. Progression of cervical spine

- changes in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1280-1284.
16. Palmer W.E., Rosenthal D.I., Schoenberg O.E. Quantification of inflammation in the wrist with gadolinium-enhanced MR imaging and PET with 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995;196:647-655.
  17. Pincus T., Callahan L.F., Fuchs H.A., Larsen A., Kaye J. Quantitative analysis of hand radiographs in rheumatoid arthritis: Time course of radiographic changes, relation to joint examination measures and comparison of different scoring methods. *J Rheumatol* 1995;22:1983-1989.
  18. Polisson R.P., Schoenberg O.I., Fischman A., Rubin R., Simon L.S., Rosenthal D., *et al.* Use of magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the assessment of synovial volume and glucose metabolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):819-825.
  19. Rau R., Herborn G. A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1976-1982.
  20. Rau R., Herborn G., Karger T., Werdier D. Retardation of radiologic progression in rheumatoid arthritis with methotrexate therapy, A controlled study. *Arthritis Rheum* 1991;10:1236-1244.
  21. Reykdal S., Steinsson K., Sigurjonsson K., Brekkan A. Methotrexate treatment of rheumatoid arthritis: Effects on radiological progression. *Scand J Rheumatol* 1989;18:221-226.
  22. Roces A., Cantabrana A., Hayek M., Davila M. Reconsideration of the effects of methotrexate therapy on radiographic progression in rheumatoid arthritis: Comment on the article by Weinblatt *et al.* *Arthritis Rheum* 1994;37(7):1114.
  23. Sany J., Kaliski S., Couret M., Cuchacovich M., Daures J.P. Radiologic progression during intramuscular methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17(12):1636-1641.
  24. Scott D.L., Grindulus K.A., Struthers G.R., Coulton B.L., Popert A.J., Bacon P.A. Progression of radiological changes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:8-17.
  25. Scott D.L., Greenwood A., Davies J., Maddison P. J., Maddison M.C., Hall N.D. Radiological progression in rheumatoid arthritis: Do D-penicillamine and hydroxychloroquine have different effects? *Br J Rheumatol* 1990;29:126-127.
  26. Sharp J.T., Young D.Y., Bluhm G.B., Brook A., Brower A.C., Corbett M., *et al.* How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1985;28(12):1326-1335.
  27. Sharp J.T. Scoring radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis. *Radiol Clin North*

*Am* 1996;34:233-241.

28. Sharp J.T. Radiologic assessment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:221-229.
29. Verhoeven A.C., Boers M. Limited bone loss due to corticosteroids; A systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. *J Rheumatol* 1997;24:1495-1503.
30. Weinblatt M.E., Polisson R., Blotner S.D., Sosman J.L., Aliabadi P., Baker N., *et al.* The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis, Results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. *Arthritis Rheum* 1993;36(5):613-619.

#### Polyarthrite rhumatoïde – Généralités

1. Anderson J.J., Felson D.T., Meenan R.F., Williams H.J. Which traditional measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? *Arthritis Rheum* 1989;32(9):1093-1099.
2. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F. Cooper N.S., *et al.* The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-324.
3. Bombardier C., Buchbinder R., Tugwell, P. Efficacy of cyclosporin A in rheumatoid arthritis: Long-term follow-up data and the effect on quality of life. *Scand J Rheumatol* 1992;21:29-33.
4. Borstlap M., van de Laar M., Zant J., van der Korst J. Components of health: An analysis in rheumatoid arthritis using quality of life questionnaires and clinical and laboratory variables. *Ann Rheum Dis* 1993;52:650-654.
5. Buchbinder R., Bombardier C., Yeung M., Tugwell P. Which outcomes measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? *Arthritis Rheum* 1995;38:1568-1580.
6. Carlson R.P. Newer immunosuppressive drugs and other agents for the treatment of rheumatoid arthritis. *Exp Opin Invest Drugs* 1995;4:853-859.
7. Choy E.H.S., Scott D.L. Drug treatment of rheumatic diseases in the 1990s. Achievements and future developments. *Drugs* 1997;53:337-348.
8. Decker J.L. Toxicity of immunosuppressive drugs in man. *Arthritis Rheum* 1973;16:89-91.
9. Fassbender H.G. Joint destruction in various arthritic diseases. Articular Cartilage Biochemistry/Workshop Conference Hoechst-Werk Albert, Wiesbaden, September 30 October 3, New York: Raven Press 1985;xix:371-389.



10. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M., Bombardier C., Furst D., Goldsmith C., *et al.* The American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1995;38(6): 727-735.
11. Felson, D.T., Anderson J. J. Meenan R. F. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1449-1461.
12. Felson D.T., Andersen J.J., Charnoff M.C., Meenan C.F. The comparative efficacy of cyclosporine and other second line drugs in rheumatoid arthritis: Update of a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 1995;38:S283.
13. Ferraccioli G.F, Salaffi F., Manganelli P. Need for acceptable measures of disease progression in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1987;2(8555):388.
14. First M. R. An update on new immunosuppressive drugs undergoing preclinical and clinical trials. Potential applications in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1997;29(2):303-317.
15. Fox R.I., Morris R.E. Inhibitors of de novo nucleotide synthesis in the treatment of rheumatoid arthritis. Dans : Strand V., Scott D.L., Simon L.S. *Novel Therapeutic Agents for the Treatment of Autoimmune Diseases*. New York: Marcel Dekker; 1997;xiv:257-286.
16. Fox R.I. Sjogren's Syndrome. Dans : Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Cledge C.B. *Textbook of Rheumatology*, 5<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: WB Saunders,1997;xxviii:955-968.
17. Frizzera G. Immunosuppression, autoimmunity, and lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol* 1994;25:627-629.
18. Goldsmith C.H., Boers M., Bombardier, C., Tugwell P. Criteria for clinically important changes in outcomes: Development, scoring and evaluation of rheumatoid arthritis patient and trial profiles. *J Rheumatol* 1993;20:561-565.
19. Goral S., Helderman J.H. The evolution and future of immunosuppression in renal transplantation. *Semin Nephrol* 1997;17(4):364-372.
20. Harris E.D. Clinical features of rheumatoid arthritis. Dans : Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Cledge C.B. *Textbook of Rheumatology*, 5<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: WB Saunders,1997;xxviii:898-932.
21. Harris E.D. Course and complications of established rheumatoid arthritis. Dans éditeurs? *Rheumatoid Arthritis*, Philadelphia : WB Saunders,1997;xxiii:232-255.
22. Hof-Mussler S. Wirkstoffentwicklung erfordert interdisziplinäre Kooperation (Interdisciplinary cooperation in drug development). *Dtsch Apoth Ztg* 1993;133:100-104.
23. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.C. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.

24. Jones A.K., Cunningham V.J., Ha-Kawa S., Fujiwara T., Luthra S.K., Silva S., *et al.* Changes in central opioid receptor binding in relation to inflammation and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33(10):909-916.
25. Jones A.K., Liyi Q., Cunningham V.V., Brown D.W., Ha-Kawa S., Fujiwara T., *et al.* Endogenous opiate response to pain in rheumatoid arthritis and cortical and subcortical response to pain in normal volunteers using positron emission tomography. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991;11(6): 261-266.
26. Kalden J.R., Manger B. New therapeutic approaches in autoimmune rheumatic diseases, with special emphasis on rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:193-196.
27. Linke S.P., Clarkin K.C., Di Leonardo A., Tsou A., Wahl G.M. A reversible, p53-dependent G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> cell cycle arrest induced by ribonucleotide depletion in the absence of detectable DNA damage. *Genes and Development* 1996;10(8):934-947.
28. McDuffie F.C. Morbidity impact of rheumatoid arthritis on society. *Am J Med* 1985;78:1-5.
29. Merkel P.A., Letourneau E.N., Polisson R.P. Investigational agents for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:779-796.
30. Murphy N.G., Zurier R.B. Treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1991;3:441-448.
31. Parnham M.J. Variability in response to antirheumatic drugs. *Drugs News Perspect* 1992;5:445-448.
32. Parnham M.J. The search for new arthritis therapies. *Drug News Perspect* 1995;8:332-333.
33. Paulus, H.E. The use of combinations of disease-modifying antirheumatic agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:113-120.
34. Paulus, H.E., Egger M.J., Ward J.R., Williams H.J. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. *Arthritis Rheum* 1990;33(4):477-484.
35. Peter H.H. General principles of immunosuppressive therapy of rheumatic diseases. *Internist* 1997;38:514-519.
36. Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. A meta analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477-484.
37. Rainsford K.D. 3rd World Conference on "Variability in response to anti-rheumatic drugs". *Inflammopharm* 1993;2:77-83.

38. Richardson C., Emery P. New therapies for rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pract* 1995;49:135-139.
39. Rodriguez L.A.G., Williams R., Derby L.E., Dean A.D., Jick H. *et al.* Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994;154(3):311-316.
40. Scott D.L., Dawes P.T., Fowler P.D., Grindulis K.A., Shadforth M., Bacon P.A. Anti-rheumatic drugs and joint damage in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1985;54:49-59.
41. Scott D.G., Bacon P.A., Tribe C.R. Systemic rheumatoid vasculitis: A clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine* 1981;60:268-297.
42. Silva H.T., Slaoson S., Shorthouse R., Loffler M., Morris R.E. Inhibition of dihydroorotate dehydrogenase (DHO-DH) is the molecular mechanism of immunosuppression by malonitrilomides (MNAs) *in vivo*. *Intl Soc Heart Lung Transplant 18th Ann Mtg 1998*, April 15-18, 1998, Chicago, IL, USA:102.
43. Simon L.S. Actions and toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:159-166.
44. Singh G., Fries J. F., Williams C.A., Zatarain E., Spitz P., Bloch D.A. Toxicity profiles of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:188-194.
45. Smolen J.S. New pharmacological disease modifying agents for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Europe* 1995;24:194-196.
46. Staite N.D. Future therapies for rheumatoid arthritis. Remedies from the horns of dilemma? *Expert Opin Invest Drugs* 1997;6/7:805-809.
47. Stecher V.J., Carlson J.A., Connolly K.M., Bailey D.M. Disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Med Res Rev* 1985;5:371-390.
48. Stecher V.J., Carlson J.A., Connolly K.M., Bailey D.M. Disease modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rep Medicinal Chem* 1983;18:171-179.
49. Symmons D. Excess mortality in arthritis - Is it the disease or the drugs? *J Rheumatol* 1995;22:2200-2201.
50. Tuttleman M., Pillemer S.R., Tilley B.C., Fowler S.E., Buckley L.M., Alarcon G.S., *et al.* A cross sectional assessment of health status instruments in patients with rheumatoid arthritis participating in a clinical trial. *J Rheumatol* 1997;24(10):1910-1915.
51. van der Heide A., Jacobs J.W.G., Bijlsma J.W.J., Heurkens A.H., van Booma-Frankfort C., van der Veen M.J., *et al.* The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. *Ann Intern Med* 1996;124(8):699-707.

52. Waer M. New immunosuppressive agents for organ transplantation. *Acta Clinica Belgica* 1997;52:199-203.
53. Weatherall D.J., Ledingham J.G.G., Warrell D.A. Oxford Textbook of Medicine, Second Edition. *Burling Amer Drug Int Clin Phar* 1988;22:283-289.
54. Weatherall D.J., Ledingham J.G.G., Warrell D.A. Oxford Textbook of Medicine, Second Edition. *Burling Amer Drug Int Clin Phar* 1988;2:16.20-16.28.
55. Weatherall D.J., Ledingham J.G.G., Warrell D.A. Oxford Textbook of Medicine, Second Edition; *Burling Amer Drug Int Clin Phar* 1988;2:21.211-21.216.
56. Willoughby D.A., Seed M.P. Are we seeking the correct targets for therapeutic intervention? *Int J Tissue React* 1992;14:77-89.
57. Wolf E. Immunomodulating approaches of arthritis. *Pharm Ztg* 1993;138:48-49.

Autres

1. Monographie du produit – ARAVA, Sanofi-Aventis Canada inc., Numéro de contrôle. 187857, Date de révision 23 décembre 2015

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

**Pr** pms-LEFLUNOMIDE  
Comprimés de léflunomide, norme maison

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de pms-LEFLUNOMIDE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de pms-LEFLUNOMIDE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

**ATTENTION - MISE EN GARDE IMPORTANTE : L'emploi de pms-LEFLUNOMIDE peut causer des malformations congénitales graves au bébé à naître.**

#### Raisons d'utiliser ce médicament :

pms-LEFLUNOMIDE est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde (arthrite) en phase active chez les adultes.

#### Effets de ce médicament :

Lorsqu'on souffre d'arthrite, notre système immunitaire (réactions de défense du corps contre les infections et les substances étrangères) s'attaque à nos propres articulations. Cela cause de l'inflammation, et on peut ressentir de la douleur, de la raideur et de l'enflure aux articulations, qui, à la longue, peuvent se déformer.

pms-LEFLUNOMIDE agit sur la polyarthrite rhumatoïde en diminuant ou en bloquant, jusqu'à un certain point, l'activité et la multiplication anormales des cellules responsables de l'inflammation.

D'après les résultats des études faites chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, vous pouvez vous attendre à ce que pms-LEFLUNOMIDE réduise les signes et les symptômes de votre arthrite. En général, cela peut prendre environ 4 semaines avant que vos symptômes commencent à diminuer.

#### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Informez votre médecin et ne commencez pas à prendre pms-LEFLUNOMIDE si :

- vous pensez être enceinte ; dans ce cas, vous devez en informer votre médecin et vous ne devez pas

commencer à prendre pms-LEFLUNOMIDE .pms-LEFLUNOMIDE peut augmenter le risque de malformations congénitales chez l'enfant à naître.

- vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants; dans ce cas, vous devrez passer un test de grossesse juste avant de commencer à prendre pms-LEFLUNOMIDE pour qu'on s'assure que vous n'êtes pas enceinte. Les hommes qui prennent pms-LEFLUNOMIDE courent aussi un risque de concevoir un enfant ayant des malformations congénitales. Les hommes et les femmes qui suivent le traitement doivent tous deux lire la section **Quels sont les risques de malformations congénitales associés à pms-LEFLUNOMIDE?**
- vous souffrez d'une maladie du foie, car votre maladie risque de s'aggraver.
- vous avez déjà eu une réaction allergique au léflunomide (surtout une réaction grave de la peau, comme des éruptions rouges, une desquamation [peau qui pèle] ou des boursofflures) au térlunomide ou à n'importe quel autre ingrédient de pms-LEFLUNOMIDE (voir **Ingrédients non médicinaux**).
- vous souffrez d'une maladie (comme le sida) qui affaiblit vos réactions de défense contre les infections, car vos défenses immunitaires peuvent s'affaiblir encore plus.
- vous avez une maladie de la moelle osseuse ou que le nombre de vos globules rouges, de vos globules blancs ou de vos plaquettes sanguines est très bas. Le fait de prendre pms-LEFLUNOMIDE pourrait aussi aggraver ce problème.
- vous souffrez d'une infection grave; l'infection serait alors plus difficile à traiter.
- vous souffrez d'une maladie du rein; le rein joue un rôle important dans l'élimination de léflunomide.
- vous allaitez votre bébé; le léflunomide passe dans le lait maternel et ses effets sur le bébé sont inconnus.
- vous êtes âgé de moins de 18 ans; dans ce cas, il n'est pas recommandé de prendre pms-LEFLUNOMIDE car on possède peu de données sur son emploi chez les enfants et les adolescents.

#### Ingrédient actif :

Léflunomide

#### Ingrédients non médicinaux :

Alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé),

amidon de maïs, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, lactose, polyéthylène glycol, povidone, et talc. Les comprimés à 20 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer jaune.

**Formes posologiques :**

**Comprimés :** 10 mg et 20 mg

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Ce médicament peut demeurer dans votre sang pendant une longue période. Cette caractéristique du médicament exige que l'on prenne certaines précautions. Des effets secondaires peuvent aussi être associés au fait que le médicament reste longtemps dans le sang.

**QUELS SONT LES RISQUES DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES ASSOCIÉS À pms-LEFLUNOMIDE?**

*Mise en garde à l'intention des femmes :*

**Vous courez un risque élevé de donner naissance à un enfant ayant des malformations congénitales si vous ne respectez pas les règles suivantes :**

Si vous êtes enceinte, ou si vous pensez l'être, vous devez le dire à votre médecin et vous ne devez pas prendre pms-LEFLUNOMIDE.

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants (capable de devenir enceinte), vous devrez passer un test de grossesse juste avant de commencer à prendre pms-LEFLUNOMIDE pour qu'on s'assure que vous n'êtes pas enceinte.

Les femmes qui prennent pms-LEFLUNOMIDE doivent utiliser une méthode contraceptive fiable. Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, discutez avec votre médecin de méthodes efficaces pour éviter de devenir enceinte.

On peut évaluer le risque d'avoir un bébé avec des malformations en mesurant la quantité de léflunomide présente dans le sang lorsqu'on devient enceinte. Si vous désirez avoir un enfant après avoir cessé de prendre pms-LEFLUNOMIDE, il est important d'en informer votre médecin avant de devenir enceinte. Lorsque vous cessez de prendre pms-LEFLUNOMIDE, vous devez attendre 2 ans avant de devenir enceinte. Toutefois, il est possible de raccourcir cette période d'attente à quelques semaines en prenant un autre médicament qui permettra d'éliminer le léflunomide plus vite de votre sang. Si vous choisissez

cette option et que vous utilisez un contraceptif oral (la « pilule »), vous devez en informer votre médecin, car le médicament utilisé pour accélérer l'élimination de léflunomide peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. Vous devrez peut-être recourir à une autre méthode contraceptive pendant cette période. Dans les 2 cas, il faudra faire 2 prises de sang à 2 semaines d'intervalle pour confirmer que le taux de léflunomide dans votre sang est assez faible pour vous permettre de devenir enceinte. Votre médecin peut vous donner plus de renseignements sur les options qui existent pour diminuer le taux de léflunomide dans votre sang. Pour en savoir plus sur la mesure des taux sanguins de léflunomide, consultez aussi votre médecin.

Si vous prenez pms-LEFLUNOMIDE en ce moment, ou si vous l'avez pris au cours des 2 dernières années, et que vous croyez être enceinte, il est TRÈS IMPORTANT que vous en informiez votre médecin sans tarder. Vous devez passer un test de grossesse dès le premier jour de retard de vos menstruations, et si le résultat est positif, vous devrez discuter avec votre médecin des risques que peut avoir pms-LEFLUNOMIDE sur le bébé. Votre médecin pourrait vous proposer de commencer tout de suite à prendre un autre médicament qui permet d'éliminer pms-LEFLUNOMIDE plus vite de votre sang afin de diminuer les risques de malformations chez votre bébé.

*Mise en garde à l'intention des hommes :*

**Vous courez un risque élevé de concevoir un enfant ayant des malformations congénitales si vous ne respectez pas les règles suivantes :**

Une fois que vous avez commencé votre traitement par pms-LEFLUNOMIDE, vous devez prendre toutes les précautions pour éviter de concevoir un enfant. Vous devez utiliser une méthode contraceptive fiable recommandée par votre médecin pendant toute la durée de votre traitement. Si vous avez des questions sur les méthodes contraceptives, parlez-en à votre médecin.

Si vous désirez concevoir un enfant après avoir arrêté de prendre pms-LEFLUNOMIDE, il est important d'en informer votre médecin avant la conception. Lorsque vous cessez de prendre pms-LEFLUNOMIDE, vous devez attendre 2 ans avant de concevoir un enfant. Toutefois, il est possible de raccourcir cette période d'attente à quelques semaines en prenant un autre médicament qui permettra d'éliminer le léflunomide vite de votre sang. Dans les 2 cas, il faudra faire 2 prises de sang pour confirmer que le taux de léflunomide dans votre sang est assez faible,

et vous devrez ensuite attendre encore 3 mois avant d'essayer de concevoir un enfant avec votre partenaire. Votre médecin peut vous donner plus de renseignements sur les options qui existent pour diminuer le taux de léflunomide dans votre sang. Pour en savoir plus sur la mesure des taux sanguins léflunomide, consultez aussi votre médecin.

Si vous prenez pms-LEFLUNOMIDE en ce moment, ou si vous l'avez pris au cours des 2 dernières années, et que votre partenaire croit être enceinte, vous devez, tous les 2, en informer tout de suite vos médecins. Votre partenaire devra passer un test de grossesse dès le premier jour de retard de ses menstruations, et si le résultat est positif, vous devrez discuter avec vos médecins des risques que peut avoir pms-LEFLUNOMIDE sur le bébé.

### Y A-T-IL D'AUTRES PRÉCAUTIONS À PRENDRE AVEC pms-LEFLUNOMIDE?

#### *À l'intention de tous les patients :*

Avant de commencer à prendre pms-LEFLUNOMIDE, et une fois que vous le prenez, votre médecin vous fera régulièrement des prises de sang afin de surveiller vos cellules sanguines et votre foie. Votre pression sanguine devra aussi être vérifiée régulièrement. Il est aussi important d'aller à tous vos rendez-vous chez votre médecin.

Si vous avez déjà eu la tuberculose, il faut le dire à votre médecin. Dans ce cas, il surveillera de près votre état de santé pour pouvoir vous traiter rapidement si la tuberculose se manifeste de nouveau.

Si vous présentez, ou avez déjà présenté, une maladie cardiaque ou un trouble pulmonaire, il faut le dire à votre médecin.

Si vous présentez une diarrhée chronique ou une perte de poids inexplicquée, il faut le dire à votre médecin.

Dans certaines circonstances (effets secondaires graves, changement de médicament contre l'arthrite ou grossesse désirée), votre médecin pourra décider de vous prescrire un médicament qui permettra d'éliminer léflunomide de votre sang plus rapidement.

Si vous éprouvez des symptômes pouvant provoquer une sensation d'engourdissement, de picotement ou de brûlure dans les mains et les pieds, une faiblesse musculaire ou d'autres sensations anormales durant

votre traitement par pms-LEFLUNOMIDE, dites-le à votre médecin. Celui-ci vous fera prendre un médicament pouvant accélérer l'élimination léflunomide de votre organisme.

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

#### **L'alcool et pms-LEFLUNOMIDE :**

Il n'est pas recommandé de prendre de l'alcool au cours du traitement par pms-LEFLUNOMIDE. Le fait de consommer de l'alcool tout en prenant pms-LEFLUNOMIDE peut nuire à votre foie.

#### **Prendre d'autres médicaments avec pms-LEFLUNOMIDE :**

Il est permis de prendre des médicaments qui soulagent la douleur et l'inflammation, comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de la cortisone, en même temps que pms-LEFLUNOMIDE. Toutefois, votre médecin vous donnera des explications sur ces médicaments.

Vous ne devez recevoir aucun type de vaccin à virus vivant pendant que vous prenez pms-LEFLUNOMIDE ou dans les 6 mois qui suivent la fin du traitement par pms-LEFLUNOMIDE. Commencez toujours par consulter votre médecin avant de recevoir un vaccin.

Avant de commencer à prendre pms-LEFLUNOMIDE, assurez-vous que votre médecin est au courant de **tous** les médicaments que vous prenez en ce moment ou que vous avez pris récemment, y compris les produits en vente libre ou les produits naturels. La raison est simple : les effets de pms-LEFLUNOMIDE ou des autres médicaments peuvent changer s'ils sont pris ensemble, ou le fait de prendre ces médicaments ensemble peut causer des effets secondaires. De plus, ne commencez pas à prendre un nouveau médicament, qu'il soit sur ordonnance, en vente libre ou à base d'ingrédients naturels, sans d'abord avoir vérifié que votre médecin est d'accord.

Voici quelques exemples de médicaments qui peuvent interagir avec pms-LEFLUNOMIDE :

- charbon activé
- azathioprine
- cholestyramine
- cimétidine (pour l'acidité gastrique)
- D-pénicillamine
- duloxetine (antidépresseur)
- sels d'or
- méthotrexate
- phénytoïne

- tériflunomide
- théophylline (pour l'asthme)
- tizanidine (myorelaxant)
- warfarine
- médicaments utilisés pour traiter le diabète tels que : répaglinide, pioglitazone, rosiglitazone, natéglinide ou tolbutamide
- contraceptifs oraux
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections tels que : antipaludéens (médicaments contre la malaria), céfaclor, ciprofloxacine, pénicilline G, rifampine, rifampicine, zidovudine
- médicaments utilisés pour abaisser le cholestérol sanguin tels que : rosuvastatine, atorvastatine, simvastatine, pravastatine
- anti-inflammatoires tels que : indométhacine, kétoprofène, sulfasalazine
- diurétiques (qui font uriner) tels que : furosémide
- certains médicaments contre le cancer, tels que : paclitaxel, méthotrexate, topotécan, daunorubicine, doxorubicine

Le léflunomide peut demeurer dans votre sang pendant une longue période après que vous aurez cessé de le prendre. Par conséquent, si vous remplacez pms-LEFLUNOMIDE par un autre médicament (comme le méthotrexate) pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde (arthrite), vous courez plus de risques d'éprouver des effets secondaires. Votre médecin pourra alors vous donner un médicament spécial pour accélérer l'élimination de léflunomide avant le début de votre nouveau traitement.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Dose habituelle :

C'est à vous que votre médecin a prescrit pms-LEFLUNOMIDE. N'en donnez à personne d'autre, même si leurs symptômes ressemblent aux vôtres, car cela pourrait leur faire plus de mal que de bien.

pms-LEFLUNOMIDE se présente en comprimés recouverts d'une pellicule transparente contenant 10 mg ou 20 mg de léflunomide. En général, on commence le traitement par pms-LEFLUNOMIDE avec une dose plus forte afin d'avoir rapidement une quantité efficace de médicament dans le sang. Au début, le médecin prescrit d'habitude 1 comprimé de 100 mg, 1 fois par jour, pendant les 3 premiers jours. Il réduira ensuite la dose à 1 comprimé de 20 mg, 1 fois par jour. Il se peut que votre médecin vous prescrive

plutôt 1 comprimé de 10 mg, 1 fois par jour.

Vous devez toujours suivre les directives de votre médecin. Vous ne devez ni augmenter ni diminuer la dose que votre médecin vous a prescrite. Vous prendrez probablement pms-LEFLUNOMIDE pour longtemps. Toutefois, votre médecin vous dira si vous devez arrêter de le prendre et à quel moment.

Vous pouvez prendre votre comprimé pms-LEFLUNOMIDE au moment des repas ou à n'importe quelle heure entre les repas. Toutefois, il est préférable de le prendre au même moment chaque jour. Vous devez avaler le comprimé en entier, avec un verre d'eau ou d'un autre liquide.

#### Surdose :

Si vous prenez par erreur plus de 1 comprimé pms-LEFLUNOMIDE, il est probable que rien ne se produise. Si vous devez consulter, apportez vos comprimés ou votre flacon avec vous pour les montrer au médecin.

En général, le fait de prendre une dose trop forte peut augmenter les symptômes décrits à la section **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**. En cas de surdose, il est possible que votre médecin vous donne un autre médicament qui permet d'éliminer léflunomide plus vite de votre sang.

Si vous croyez avoir pris trop de pms-LEFLUNOMIDE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

#### Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé pms-LEFLUNOMIDE, prenez-le dès que vous vous en rendez compte, à moins qu'il soit presque temps de prendre la prochaine dose. Ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout autre type de médicaments, pms-LEFLUNOMIDE peut causer certains effets secondaires. Il peut toutefois affecter certaines personnes plus que d'autres. Ce n'est pas parce que des effets secondaires se sont produits chez certaines personnes que vous les aurez aussi. Au cours des études réalisées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (arthrite), les effets secondaires observés le plus souvent ont été la



diarrhée, la perte d'appétit, les nausées (mal de cœur), les vomissements, les douleurs abdominales, la perte de poids (légère, en général), les maux de tête, les étourdissements, les faiblesses, les sensations anormales à la peau comme des fourmillements, l'inflammation de la gaine du tendon, la perte de cheveux, l'eczéma et la peau sèche. Consultez votre médecin si ces effets secondaires se produisent et vous incommode. Votre médecin pourra décider de réduire la dose de pms-LEFLUNOMIDE ou vous demandera de cesser le traitement.

pms-LEFLUNOMIDE peut aussi faire augmenter votre pression sanguine (faiblement, en général). Il faudra donc faire vérifier votre pression sanguine régulièrement.

Des ulcères ou de l'inflammation à la bouche et des éruptions (boutons) sur la peau sont des effets secondaires fréquents avec l'emploi de pms-LEFLUNOMIDE. Si vous avez des éruptions sur la peau ou des lésions sur les muqueuses (comme des ulcères dans la bouche), contactez tout de suite votre médecin. Il est important de le faire, car dans **certains cas, ces réactions peuvent s'aggraver et devenir des lésions cutanées pouvant mettre votre vie en danger, comme des cloques douloureuses, des éruptions rouges diffuses et une desquamation (peau qui pèle)**. Si ces réactions surviennent, il peut être nécessaire d'arrêter de prendre pms-LEFLUNOMIDE et le médecin pourra décider de vous traiter immédiatement.

Des réactions allergiques et de légères démangeaisons (picotements) sont aussi des effets secondaires fréquents, mais l'urticaire est plutôt rare. **Les réactions allergiques graves ou qui mettent la vie en danger surviennent très rarement. Les symptômes qui peuvent vous indiquer que vous avez une réaction allergique grave à un médicament sont : la faiblesse, une chute de la pression sanguine et de la difficulté à respirer.** Si vous avez un de ces symptômes, arrêtez de prendre pms-LEFLUNOMIDE et consultez tout de suite votre médecin.

Les prises de sang que vous aurez peuvent parfois montrer que le nombre de vos globules blancs a diminué. Toutefois, il est rare que cette baisse du nombre de globules blancs ou de toutes les autres cellules du sang soit marquée. Par contre, n'attendez pas pour consulter votre médecin si vous êtes très pâle ou fatigué, si vous avez des « bleus » sur la peau ou que vous saignez facilement ou si vous avez des symptômes d'infection comme de la fièvre, des frissons ou des maux de gorge. Ces symptômes

peuvent être dus à un grave problème des cellules sanguines. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'arrêter de prendre pms-LEFLUNOMIDE et les autres médicaments, et le médecin pourra décider de vous traiter pour ce problème.

**Les prises de sang que vous aurez peuvent aussi montrer que le nombre d'enzymes produites par votre foie a augmenté. Dans de très rares cas, cette augmentation peut indiquer une situation anormale qui peut s'aggraver et devenir une hépatite ou une insuffisance hépatique, deux maladies parfois mortelles.** Si vous avez des symptômes, comme une fatigue inhabituelle, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales (mal de ventre) ou une jaunisse (coloration jaune de la peau ou du blanc de l'œil), communiquez immédiatement avec votre médecin.

Comme d'autres médicaments contre l'arthrite qui peuvent affaiblir les réactions de défense de votre corps, l'emploi de pms-LEFLUNOMIDE peut vous rendre plus sensible aux infections. Consultez votre médecin sans délai si vous avez des symptômes d'infection (comme de la fièvre, des maux de gorge ou de la toux). Il est important de le faire, car certaines infections peuvent s'aggraver si elles ne sont pas traitées rapidement.

De rares cas d'inflammation pulmonaire causant des difficultés respiratoires sont survenus chez des patients traités par pms-LEFLUNOMIDE. Communiquez sans délai avec votre médecin en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes comme l'essoufflement et/ou la toux, accompagnés ou non de fièvre, à n'importe quel moment de votre traitement par pms-LEFLUNOMIDE.

Votre médecin évaluera votre état et décidera de ce qu'il faut faire. Il peut être nécessaire que vous passiez d'autres tests, comme des analyses de sang. Dans certains cas, votre médecin peut recommander que vous cessiez de prendre pms-LEFLUNOMIDE. Toutefois, il est possible que le seul fait d'arrêter de prendre pms-LEFLUNOMIDE n'empêche pas l'effet secondaire de s'aggraver. Vous devrez peut-être prendre d'autres médicaments qui permettent d'éliminer rapidement pms-LEFLUNOMIDE de votre sang. Des visites de suivi chez le médecin et d'autres tests diagnostiques pourront aussi être nécessaires afin de surveiller votre état.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :  
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et faites appel à un service d'urgence médicale immédiatement
	Effets secondaires graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>			
Hypertension (haute pression)		✓	
Douleur et inflammation du tendon	✓		
Perte d'appétit	✓		
Éruptions cutanées			✓
Ulcères dans la bouche		✓	
<b>Peu fréquent</b>			
Vous avez des « bleus » sur la peau ou vous saignez facilement.		✓	
Troubles cardiaques (p. ex., douleur à la poitrine, palpitations, battements cardiaques rapides)		✓	
Troubles des yeux (p. ex., baisse de la vision, infection, cataracte)		✓	
Infection ou symptômes		✓	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :  
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et faites appel à un service d'urgence médicale immédiatement
	Effets secondaires graves seulement	Dans tous les cas	
d'infection comme de la fièvre (voir le texte)			
Problèmes de foie : apparition d'une jaunisse ou d'autres symptômes apparentés (voir le texte)			✓
Inflammation pulmonaire : apparition ou aggravation d'un essoufflement ou d'autres symptômes apparentés (voir le texte)		✓	
Réactions allergiques graves			✓
<b>Fréquence inconnue</b>			
Colite : douleur abdominale, sang dans les selles, diarrhée, fièvre, douleur rectale, ballonnement, perte de poids		✓	
Essoufflement, fatigue, étourdissements, douleur à la poitrine		✓	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de pms LEFLUNOMIDE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

Dernière révision : 27 janvier 2016

#### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :

- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
- Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

#### **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Gardez les comprimés pms-LEFLUNOMIDE à l'abri de la lumière et de l'humidité, à une température se situant entre 15 °C et 30 °C. Comme vous le feriez pour tout autre médicament, gardez pms-LEFLUNOMIDE hors de la portée des enfants. N'utilisez pas les comprimés après la date indiquée sur l'emballage.

#### **POUR PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par  
**Pharmascience inc.**  
Montréal, Canada  
H4P 2T4