Monographie de produit

comprenant les renseignements sur le médicament,
à l'intention des patients

PrTEVA-LEFLUNOMIDE

Léflunomide

Comprimés pelliculés, destinés à la voie orale

10 mg et 20 mg de léflunomide

Norme Teva

Agent antirhumatismal et immunomodulateur

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, ON
Canada M1B 2K9
www.tevanada.com

Date d'autorisation :
2026-07-31

Numéro de contrôle de la présentation : 501969

Modifications majeures récentes apportées à la monographie

7. Mises en garde et précautions, Considérations péri-opératoires	10/2025
7. Mises en garde et précautions, Peau	10/2025
7. Mises en garde et précautions, Peau	04/2026
7. Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique	02/2026

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections sans objet au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne figurent pas aux présentes.

Modifications majeures récentes apportées à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements pour le professionnel de la santé 5

1. Indications 5

1.1. Enfants 5

1.2. Personnes âgées 5

2. Contre-indications 5

4. Posologie et administration 6

4.2. Dose recommandée et ajustement posologique 6

4.4. Administration 7

4.5. Dose oubliée 7

5. Surdosage 8

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 8

7. Mises en garde et précautions 9

Généralités 9

Carcinogenèse et génotoxicité 11

Appareil cardiovasculaire 11

Appareil digestif 12

Hématologie 12

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique 12

Système immunitaire 14

Surveillance et épreuves de laboratoire 15
Appareil musculosquelettique 16
Neurologie 16
Considérations péri-opératoires 17
Fonction rénale 17
Santé reproductive 17
Fonction respiratoire 19
Peau 20
7.1. Cas particuliers 21
7.1.1. Grossesse 21
7.1.2. Allaitement 21
7.1.3. Enfants 21
7.1.4. Personnes âgées 21
8. Effets indésirables 21
8.1. Aperçu des effets indésirables 21
8.2. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques 22
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques 24
8.5. Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit 25
9. Interactions médicamenteuses 26
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses 26
9.4. Interactions médicament-médicament 27
9.5. Interactions médicament-aliments 35
9.6. Interactions médicament-plantes médicinales 35
9.7. Interactions médicament-épreuves de laboratoire 35
10. Pharmacologie clinique 35
10.1. Mode d'action 35
10.3. Pharmacocinétique 36
11. Conservation, stabilité et mise au rebut 39
Partie 2 : Renseignements scientifiques 40

13. Renseignements pharmaceutiques 40

14. Essais cliniques 41

14.1. Essais cliniques, par indication 41

14.3. Études de biodisponibilité comparatives 52

15. Microbiologie 53

16. Toxicologie non clinique 54

17. Monographie ayant servi de référence 70

Renseignements sur le médicament, à l'intention des patients 71

Partie 1 : Renseignements pour le professionnel de la santé

1. Indications

TEVA-LEFLUNOMIDE (léflunomide) doit être utilisé uniquement 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.

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

1.1. Enfants

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

1.2. Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans. Dans l'ensemble, l'innocuité et l'efficacité sont les mêmes chez les patients âgés et les plus jeunes.

2. Contre-indications

TEVA-LEFLUNOMIDE est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients qui présentent une hypersensibilité connue au léflunomide (en particulier des antécédents de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ou d'érythème polymorphe), au tériflunomide, aux ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

- Patients présentant un déficit immunitaire attribuable à une cause autre que la polyarthrite rhumatoïde (p.ex. le sida) (voir 7. Mises en garde et précautions, Système immunitaire).

- Patients qui présentent une aplasie médullaire, ou encore une anémie, une leucopénie, une neutropénie ou une thrombocytopénie importantes attribuables à une autre cause que la polyarthrite rhumatoïde.

- Patients atteints d'une infection grave.

- Patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave, car le rein joue un rôle dans l'élimination du léflunomide.

- Patients atteints d'insuffisance hépatique, (emploi de TEVA-LEFLUNOMIDE 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'augmentation de l'hépatotoxicité et du rôle du foie dans l'activation, l'élimination et la transformation du léflunomide (voir 9.4. Interactions médicament-médicament).

Bien que les modes d'action du léflunomide et du méthotrexate diffèrent, leur action pharmacodynamique sur la division cellulaire est semblable. L'administration concomitante de méthotrexate et/ou d'un autre médicament ayant des effets toxiques sur le foie ou la moelle osseuse est associée à une augmentation du risque de réactions hépatiques ou médullaires graves et commande donc une étroite surveillance médicale (voir 7. Mises en garde et précautions, Surveillance et épreuves de laboratoire).

S'il faut remplacer TEVA-LEFLUNOMIDE par un autre ARMM hépatotoxique, il convient de respecter l'un des procédés d'élimination et les recommandations relatives à la surveillance énoncés aux sections 7. Mises en garde et précautions, Surveillance et épreuves de laboratoire et Généralités, Procédure d'élimination.

- Patients qui présentent une hypoprotéinémie grave (p. ex., un syndrome néphrotique), car le métabolite actif du léflunomide, le A771726, se lie fortement aux protéines et est éliminé par métabolisme hépatique et sécrétion biliaire.

- Femmes enceintes ou femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception fiable avant et pendant le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE et pendant les 2 années qui suivent l'interruption du traitement (ou tant que les taux plasmatiques du métabolite actif demeurent supérieurs à 0,02 mg/L). Avant de commencer le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE, il faut s'assurer que la patiente n'est pas enceinte (voir 7.1. Grossesse).

- Femmes qui allaitent (voir 7.1.2. Allaitement).

- Patients de moins de 18 ans (voir 7.1.3. Enfants).

On doit avertir le patient de sexe masculin du risque de toxicité pour le fœtus advenant une conception, et s'assurer qu'il utilise une méthode de contraception fiable pendant le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE (voir 7. Mises en garde et précautions, Santé reproductive et 7.1.1. Grossesse).

4. Posologie et administration

4.2. Dose recommandée et ajustement posologique

Dose d'attaque

En raison de la longue demi-vie du léflunomide chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ainsi que de l'intervalle posologique recommandé (24 heures), l'administration d'une dose d'attaque est nécessaire pour que les concentrations atteignent plus rapidement l'état d'équilibre. On recommande donc de commencer le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE avec l'administration d'une dose d'attaque de 100 mg par jour, pendant 3 jours.

Traitement d'entretien
On recommande, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), d'administrer une dose de 20 mg/jour. En effet, les réactions secondaires suivantes ont été plus fréquentes dans une cohorte de patients (n = 104) ayant reçu le médicament à raison de 25 mg/jour : alopécie, perte de poids et élévation des enzymes hépatiques. L'emploi d'une dose supérieure à 20 mg/jour est donc déconseillé. Si la dose de 20 mg/jour est mal tolérée sur le plan clinique, on peut l'abaisser à 10 mg/jour. En raison de la longue demi-vie du métabolite actif du léflunomide, il faut surveiller le patient étroitement après la réduction posologique, car il peut s'écouler plusieurs semaines avant que les taux plasmatiques du métabolite n'aient baissé (voir 7. Mises en garde et précautions, Surveillance et épreuves de laboratoire).

L'effet du traitement peut se faire sentir après 4 semaines et l'état du patient peut continuer à s'améliorer pendant 4 à 6 mois encore après le début du traitement.

Personnes âgées (≥ 65 ans)
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans.

Enfants (< 18 ans)
L'emploi de ce médicament est contre-indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Patients atteints d'insuffisance rénale
Compte tenu du rôle du rein dans l'élimination du léflunomide et du manque de données cliniques sur l'utilisation du léflunomide chez les insuffisants rénaux, la prudence est de mise si l'on envisage d'administrer TEVA-LEFLUNOMIDE à des patients atteints d'insuffisance rénale légère (voir 2. Contre-indications).

4.4. Administration

Les comprimés TEVA-LEFLUNOMIDE doivent être avalés entiers, avec une quantité suffisante de liquide. TEVA-LEFLUNOMIDE peut être pris avec les repas ou à n'importe quelle heure entre les repas, mais il faut prendre les comprimés à la même heure.

4.5. Dose oubliée

Si le patient a oublié de prendre un comprimé TEVA-LEFLUNOMIDE, il doit le prendre dès qu'il s'en rend compte, sauf si l'heure de la prochaine dose approche. On doit l'avertir de ne pas prendre deux fois plus de médicament la fois suivante pour compenser son oubli.

5. Surdosage

Des cas de surdosage chronique ont été signalés chez des patients ayant reçu des doses quotidiennes de léflunomide allant jusqu'à 5 fois la dose quotidienne recommandée, et des cas de surdosage aigu sont survenus 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 cadraient avec le profil d'innocuité du léflunomide (voir 8. Effets indésirables). Les effets indésirables les plus fréquents ont été la diarrhée, des douleurs abdominales, la leucopénie, l'anémie et une augmentation des paramètres de la fonction hépatique.

En cas de toxicité ou de surdosage importants, on recommande d'administrer de la cholestyramine ou du charbon activé.

L'administration de 8 g de cholestyramine par voie orale 3 fois par jour pendant 24 heures à 3 volontaires en bonne santé a permis de réduire les taux plasmatiques de A771726 d'environ 40 % en 24 heures, et de 49 % à 65 % en 48 heures (voir 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination).

On a montré que l'administration d'une suspension de charbon activé en poudre, 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 de A771726 de 37 % en 24 heures, et de 48 % en 48 heures.

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

Des études ont montré que ni l'hémodialyse, ni la DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire) ne permettent d'éliminer le principal métabolite du léflunomide, le A771726.

Pour prendre connaissance des renseignements les plus récents sur les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou contactez Santé Canada au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour faciliter la traçabilité des produits biologiques et des biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance d'inscrire au dossier non seulement le nom de marque des produits, mais également le nom non exclusif (ingrédient actif) ainsi que les autres données spécifiques permettant d'identifier le produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) ainsi que le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés de 10 mg et de 20 mg	Amidon prégélifié, citrate de triacétyle, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, lactose monohydraté impalpable, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

Description

TEVA-LEFLUNOMIDE est offert sous forme de comprimés pelliculés pour administration orale contenant 10 mg ou 20 mg de léflunomide.

TEVA-LEFLUNOMIDE à 10 mg : Comprimés pelliculés ronds de couleur blanche à blanc cassé portant l'inscription N gravée d'un côté et 10 de l'autre. Flacons de polyéthylène blanc contenant 30 ou 100 comprimés.

TEVA-LEFLUNOMIDE à 20 mg : Comprimés pelliculés triangulaires de couleur crème portant l'inscription N gravée d'un côté et 20 de l'autre. Flacons de polyéthylène blanc contenant 30 ou 100 comprimés.

7. Mises en garde et précautions

Généralités

Le métabolite actif du léflunomide, le A771726, possède une longue demi-vie; c'est pourquoi de graves effets indésirables (p. ex. une hépatotoxicité, une hématotoxicité ou des réactions allergiques – voir ci-après) peuvent survenir et persister, même si le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE a été interrompu. La procédure d'élimination recommandée permet de prendre en charge les manifestations toxiques susmentionnées.

Si des effets indésirables graves attribuables à TEVA-LEFLUNOMIDE 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 5. 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 ci-dessous Procédure d'élimination).

Le patient doit également suivre l'un des procédés d'élimination s'il prend un autre ARMM (p. ex. le méthotrexate) après avoir reçu TEVA-LEFLUNOMIDE, car le risque d'effets indésirables additifs subsiste encore longtemps après la fin du traitement (voir Procédure d'élimination ainsi que 2. Contre-indications et 9. Interactions médicamenteuses).

Étant donné que l'administration récente d'un ARMM hépatotoxique peut entraîner une exacerbation des effets indésirables, il faut évaluer attentivement les risques et les bienfaits de TEVA-LEFLUNOMIDE avant de commencer un tel traitement. Il faut en outre faire preuve de prudence et surveiller de près les fonctions hépatique et médullaire si ces médicaments sont utilisés en concomitance (voir 2. Contre-indications et 9.4. Interactions médicament-médicament).

Étant donné que le léflunomide est un composé parent du tériflunomide, l'administration concomitante de tériflunomide et de TEVA-LEFLUNOMIDE n'est pas recommandée, car elle donnera lieu à une augmentation additive de l'exposition plasmatique au A771726.

En raison des effets défavorables de TEVA-LEFLUNOMIDE sur la cicatrisation des plaies, une interruption du traitement doit être envisagée durant la période péri-opératoire, et une procédure d'élimination devrait être amorcée (voir 7. Mises en garde et précautions, Considérations péri-opératoire et Peau).

Procédure d'élimination

On recommande d'employer l'un des deux procédés suivants, afin de favoriser la baisse rapide des taux plasmatiques du médicament après l'arrêt du traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE.

1) Administrer 8 g de cholestyramine 3 f.p.j. pendant 11 jours; OU
2) Administrer 50 g de charbon activé 4 f.p.j. 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'un de ces procédés d'élimination, il faut parfois compter 2 ans pour que les taux plasmatiques du métabolite A771726 atteignent un niveau aussi faible. Toutefois, la clairance du médicament étant variable d'une personne à l'autre, il peut arriver que les taux plasmatiques du A771726 atteignent ce niveau en moins de temps (p. ex. 6 mois) chez certains patients.

Pour obtenir plus de renseignements sur le dosage du métabolite A771726, veuillez communiquer avec Teva Canada Limitée.

Carcinogenèse et génotoxicité

Risque de cancer

Certains immunosuppresseurs peuvent faire augmenter le risque de cancer, surtout de troubles lymphoprolifératifs. Or le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE est associé à un risque d'immunosuppression. Cependant, les études cliniques sur le léflunomide n'ont mis en évidence aucune augmentation apparente de la fréquence de cancer et de troubles lymphoprolifératifs. Cela dit, d'autres études, plus longues et de plus grande envergure, seront nécessaires pour déterminer si le traitement par le léflunomide entraîne une augmentation du risque de cancer ou de troubles lymphoprolifératifs.

Carcinogenèse et mutagenèse

Un essai biologique d'une durée de 2 ans n'a révélé aucun effet cancérigène chez des rats ayant 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'homme, d'après l'ASC). Cependant, une augmentation de la fréquence de lymphomes a été observée chez les mâles ayant reçu 15 mg/kg par voie orale, la plus forte dose étudiée (1,7 fois l'exposition au A771726 chez l'homme, d'après l'ASC) lors d'un essai biologique d'une durée de 2 ans menée chez des souris. Chez les souris femelles de la même étude, on a observé une augmentation dose-dépendante de la fréquence d'adénomes et de carcinomes bronchio-alvéolaires à partir de la dose de 1,5 mg/kg (environ 1/10 de l'exposition au A771726 chez l'homme, d'après l'ASC). On ignore la portée clinique des résultats obtenus chez la souris lors de l'emploi du léflunomide.

Le léflunomide ne s'est pas révélé mutagène dans le test d'Ames, le test de synthèse non programmée de l'ADN et le test de mutations géniques au locus de la HGPRT. En outre, le léflunomide ne s'est pas révélé clastogène dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris et le test cytogénétique *in vivo* sur des cellules médullaires du hamster chinois. Toutefois, la 4-trifluorométhylaniline (TFMA), métabolite mineur du léflunomide, s'est révélée mutagène dans le test d'Ames et le test de mutations géniques au locus de la HGPRT, et clastogène dans le test *in vitro* sur les aberrations chromosomiques de cellules du hamster chinois. La TFMA ne s'est pas montrée clastogène dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris ni dans le test cytogénétique *in vivo* sur des cellules médullaires du hamster chinois.

Appareil 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 le 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 7. Mises en garde et précautions, Surveillance et épreuves de laboratoire).

De sérieux cas d'hypertension pulmonaire, dont certains mortels, ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients traités par le léflunomide. La majorité d'entre eux sont survenus chez des patients qui étaient atteints d'une affection sous-jacente : maladie cardiaque, troubles valvulaires, troubles pulmonaires ou thromboembolie pulmonaire. La prudence est donc de mise chez les patients qui souffrent de tels troubles.

Appareil digestif

Des cas de colite, dont la colite ulcéreuse, la colite microscopique et la maladie de Crohn, ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients traités par le léflunomide. Certains d'entre eux étaient sérieux et d'autres ont même entraîné le décès. Un diagnostic de colite doit donc être recherché chez tout patient sous léflunomide qui souffre de diarrhée chronique d'origine inexpliquée ou qui perd du poids sans raison apparente.

Hématologie

Les modalités de surveillance des effets hématotoxiques doivent être respectées (voir 7. Mises en garde et précautions, Surveillance et épreuves de laboratoire).

TEVA-LEFLUNOMIDE 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 une autre cause que la polyarthrite rhumatoïde (voir 2. Contre-indications). En effet, le risque de troubles hématologiques est plus élevé chez les patients atteints d'anémie, de leucopénie ou de thrombocytopénie préexistantes de gravité moindre, ainsi que chez les patients qui présentent une aplasie médullaire ou qui y sont exposés. Les mêmes effets surviennent chez les patients qui reçoivent un agent myélodépressif en concomitance, comme le méthotrexate. Une surveillance stricte de tous les patients qui reçoivent TEVA-LEFLUNOMIDE et des médicaments myélodépressifs en concomitance est donc recommandée. Si de tels troubles surviennent, envisager l'utilisation de l'un des procédés d'élimination indiqués ci-dessus, afin d'abaisser les concentrations plasmatiques du métabolite A771726.

En cas de réactions hématologiques graves — entre autres de pancytopénie — interrompre l'utilisation de TEVA-LEFLUNOMIDE et de tout autre médicament myélodépressif concomitant, et amorcer l'un des procédés d'élimination indiqués ci-dessus (voir 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Les modalités de surveillance des effets toxiques d'ordre hépatique doivent être respectées (voir 7. Mises en garde et précautions, Surveillance et épreuves de laboratoire).

TEVA-LEFLUNOMIDE est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique (voir 2. Contre-indications). Compte tenu du risque d'exacerbation de l'hépatotoxicité et du rôle du foie dans l'activation, l'élimination et la transformation de TEVA-LEFLUNOMIDE, 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 souffrent d'une hépatopathie préexistante.

De rares cas (c.-à-d. survenant à une fréquence de 0,01 % à 0,1 %, conformément à la définition utilisée par les organismes de réglementation) d'atteinte hépatique grave — dont certains cas d'insuffisance hépatique parfois 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 confusionnels aient été présents dans de nombreux cas (p. ex. l'administration d'autres médicaments hépatotoxiques comme le méthotrexate et/ou les AINS), il n'est pas possible d'exclure la possibilité d'un lien de cause à effet avec le léflunomide. Il est donc essentiel de respecter intégralement les recommandations relatives à la surveillance et de recourir à un procédé d'élimination dans les cas appropriés (voir 7. Mises en garde et précautions, Surveillance et épreuves de laboratoire).

En raison des effets hépatotoxiques additifs qui peuvent survenir, il est également recommandé d'éviter la consommation d'alcool au cours du traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE.

Lors des essais cliniques, le traitement par le léflunomide a été associé à une élévation des enzymes hépatiques (ALT (SGPT) et AST (SGOT) surtout) chez de nombreux patients, mais ces effets étaient généralement réversibles. La plupart du temps, la hausse des transaminases était légère (≤ 2 fois la LSN) et s'est résorbée pendant la poursuite du traitement. Moins fréquentes ont été les augmentations cliniquement importantes (> 2 et ≤ 3 fois la LSN), qui de toute façon étaient généralement asymptomatiques et réversibles moyennant une diminution de la dose ou une interruption du traitement si elles persistaient. Les élévations plus marquées (> 3 fois la LSN) étaient rares et se sont résorbées à l'interruption du traitement par le léflunomide. Généralement réversibles moyennant une réduction de la dose, les élévations plus marquées (> 3 fois la LSN) ont été peu fréquentes. De la cholestyramine a été administrée à certains patients pour faciliter l'élimination. Dans l'ensemble, les élévations qui n'ont pas diminué après une réduction de la dose étaient peu fréquentes, et elles étaient généralement associées à l'usage concomitant d'un AINS. Malgré leur nombre restreint, les biopsies qui ont été pratiquées n'ont pas révélé d'association entre l'apparition d'une cirrhose ou d'une fibrose hépatiques et l'administration de léflunomide.

Le tableau 2 montre la hausse des taux d'enzymes hépatiques observée mensuellement lors des essais cliniques US301, MN301 et MN302. À noter que l'absence de folates lors de l'étude MN302 a été associée à une fréquence passablement plus marquée d'élévations des taux d'enzymes hépatiques sous l'effet du méthotrexate.

Tableau 2 – Hausse des enzymes hépatiques > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)

	US301 N^{bre} de patients (% patients)			MN301 N^{bre} de patients (% patients)			MN302 N^{bre} de patients (% patients)	
	LEF	PL	MTX	LEF	PL	SSZ	LEF	MTX
ALT (SGPT) > 3 × LSN (%)	8 (4,4)	3 (2,5)	5 (2,7)	2 (1,5)	1 (1,1)	2 (1,5)	13 (2,6)	83 (16,7)
Baisse jusqu'à ≤ 2 × LSN	8	3	5	2	1	2	12	82

Moment de la hausse								
0-3 mois	6	1	1	2	1	2	7	27
4-6 mois	1	1	3	–	–	2	1	34
7-9 mois	1	1	1	–	–	–	–	16
10-12 mois	–	–	–	–	–	–	5	6
AST (SGOT) > 3 × LSN	4 (2,2)	2 (1,7)	1 (0,6)	2 (1,5)	0	–	7 (1,4)	29 (5,8)
Baisse jusqu'à ≤ 2 × LSN	4	2	1	2		5 (3,6)	5	29
Moment de la hausse								
0-3 mois	2	–	–	2	–	4	3	10
4-6 mois	1	1	1	–	–	1	1	11
7-9 mois	1	–	–	–	–	–	–	8
10-12 mois	–	–	–	–	–	–	1	–

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

Les lignes directrices portant sur l'ajustement posologique ou l'interruption du traitement selon l'ampleur et la persistance de l'élévation des enzymes hépatiques recommandent l'interruption du traitement en présence d'une élévation persistante du taux d'ALT (SGPT) — de 2 à 3 fois supérieure à la LSN — ou d'une élévation du taux d'ALT (SGPT) supérieure à 3 fois la LSN. Administrer de la cholestyramine afin d'abaisser plus rapidement les taux de A771726 (voir 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination et Surveillance et épreuves de laboratoire).

De rares cas d'élévation de la phosphatase alcaline et de la bilirubine ont été observés. Afin de surveiller les taux, les chercheurs de l'étude US301 ont eu recours aux directives de l'ACR pour la biopsie du foie lors d'un traitement par le méthotrexate. Une biopsie a été pratiquée au cours de la 50e semaine chez l'un des 182 patients ayant reçu du méthotrexate, et une autre lors de la 106e semaine chez l'un des 182 patients ayant reçu le léflunomide. Ces biopsies ont révélé une atteinte de grade I selon la classification de Roegnik chez le premier patient, et une atteinte de grade IIIA chez l'autre.

Système immunitaire

TEVA-LEFLUNOMIDE n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une dysplasie médullaire, une infection grave non maîtrisée ou un déficit immunitaire attribuables à une autre cause que la polyarthrite rhumatoïde (voir 2. Contre-indications).

Les médicaments ayant des propriétés immunosuppressives, comme le léflunomide, peuvent accroître la sensibilité des patients aux infections, notamment aux infections opportunistes (voir 8.2. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques). Lorsqu'elles surviennent, les infections peuvent être plus graves.

C'est un fait connu que les patients qui souffrent d'arthrite rhumatoïde courent davantage de risque de contracter une infection grave pouvant entraîner une septicémie ou le décès. On a signalé de rares cas d'infection grave (y compris des infections à *Pneumocystis jirovecii* et à cytomégalovirus) et de septicémie (certains cas isolés ayant eu une issue fatale) chez des patients recevant du léflunomide. Bien que de multiples facteurs confusionnels aient été présents dans la plupart des cas et qu'aucun lien de cause à effet n'ait été établi entre le

léflunomide et ces infections précises, les infections survenant chez les patients traités par TEVA-LEFLUNOMIDE peuvent nécessiter un traitement précoce et énergique.

Il peut être nécessaire d'interrompre l'administration de TEVA-LEFLUNOMIDE en cas d'infection grave ou rebelle et de recourir à l'un des procédés d'élimination (voir 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination).

Le léflunomide n'a pas été étudié chez les patients présentant un résultat positif au test de dépistage de la tuberculose, et son innocuité est inconnue chez les personnes ayant une infection tuberculeuse latente. 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'instaurer le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE. Les patients ayant des antécédents de tuberculose doivent être étroitement surveillés en raison de la possibilité de réactivation de l'infection.

Surveillance et épreuves de laboratoire

TEVA-LEFLUNOMIDE 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 que toutes les 8 semaines par la suite (voir 7. Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique).

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

Si la hausse 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/jour au départ à 10 mg/jour et de surveiller ces taux chaque semaine. Il faut interrompre le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE et recourir à l'un des procédés d'élimination si les taux d'ALT (SGPT) demeurent constamment supérieurs à 2 fois la LSN ou dépassent de 3 fois ce seuil.

On doit également recourir à l'un des procédés d'élimination en cas d'effets indésirables graves attribuables à TEVA-LEFLUNOMIDE, ou encore s'il faut éliminer rapidement le métabolite actif de la circulation sanguine pour toute autre raison (p. ex. grossesse désirée ou imprévue ou remplacement du léflunomide par une autre ARMM, comme le méthotrexate). On devrait administrer de la cholestyramine ou du charbon activé afin d'abaisser plus rapidement les taux de A771726 (voir 2. Contre-indications et 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination).

Un hémogramme complet, comprenant une évaluation du nombre de leucocytes et de plaquettes, doit être effectué avant le début du traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE, puis aux

2 semaines au cours des 6 premiers mois de traitement, et enfin toutes les 8 semaines par la suite (voir 7. Mises en garde et précautions, Hématologie).

On doit vérifier la pression sanguine avant le début du traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE, puis périodiquement par la suite (voir 7. Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire et 8.2. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques).

On recommande d'évaluer l'état pulmonaire avant d'amorcer un traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE chez les patients atteints 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 des épreuves de laboratoire

En raison d'un effet uricosurique s'exerçant probablement sur la bordure en brosse du tube proximal rénal, les taux d'acide urique accusent généralement une diminution. Une phosphaturie et une hypokaliémie peuvent également survenir.

Appareil musculosquelettique

Des cas de myopathie et/ou de lésion musculaire, y compris de rhabdomyolyse, de myosite, de polymyosite, de dermatomyosite et de myopathie nécrosante auto-immune, ont été signalés avec le traitement par le léflunomide. Il faut assurer un suivi périodique afin de déceler une douleur et une faiblesse musculaires. Une surveillance des patients doit être réalisée au besoin pour détecter toute élévation des taux de créatine kinase (CK). Si une myopathie et/ou une lésion musculaire se manifestent 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 du produit (voir 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination).

Neurologie

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique ont été signalés chez des patients ayant reçu du léflunomide. La plupart des patients se sont rétablis suite à l'interruption du traitement, mais certains ont continué à éprouver des symptômes. Le fait d'avoir plus de 60 ans, la prise concomitante de médicaments neurotoxiques et le diabète peuvent augmenter le risque de neuropathie périphérique. En cas de neuropathie périphérique chez un patient traité par TEVA-LEFLUNOMIDE, envisager l'interruption du traitement et la mise en route du procédé d'élimination (voir 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination).

Considérations péri-opératoires

La cicatrisation des plaies, après une intervention chirurgicale, peut être altérée chez les patients qui reçoivent TEVA-LEFLUNOMIDE. Par conséquent, une interruption du traitement durant la période péri-opératoire devrait être envisagée après évaluation individuelle de chaque patient, suivie d'une procédure d'élimination. Après une telle interruption, la décision de reprendre le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE doit reposer sur une évaluation clinique témoignant de la cicatrisation adéquate des plaies (voir 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination et 7. Mises en garde et précautions, Peau).

Fonction rénale

TEVA-LEFLUNOMIDE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave. En effet, compte tenu du rôle du rein dans l'élimination du léflunomide et du manque de données cliniques sur l'utilisation du léflunomide chez les insuffisants rénaux, la prudence est de mise si l'on envisage d'administrer TEVA-LEFLUNOMIDE à des patients atteints d'insuffisance rénale légère.

Santé reproductive

- **Fertilité**

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

- **Risque tératogène**

  La grossesse doit être évitée si l'un des deux partenaires prend TEVA-LEFLUNOMIDE.

  Femmes

  Aucune étude comparative bien contrôlée 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. Les femmes en âge de procréer ne doivent donc pas recevoir TEVA-LEFLUNOMIDE jusqu'à ce que la possibilité d'une grossesse ait été exclue et que l'utilisation d'une méthode de contraception fiable ait été confirmée.

  Avant d'entreprendre un traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE, 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 règles ou de toute autre raison pouvant laisser présager une grossesse. Advenant une grossesse, le médecin et la patiente doivent discuter du risque de

poursuivre la grossesse (voir 2. Contre-indications et 7.1.1. Grossesse). Il peut être possible de réduire les risques pour le fœtus en appliquant l'un des procédés d'élimination décrits ci-dessous dès le premier jour de retard des règles, afin d'abaisser rapidement le taux plasmatique du métabolite actif.

On recommande d'utiliser l'un des procédés d'élimination suivants chez les femmes qui ont reçu un traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE et qui souhaitent devenir enceintes :

- Une fois le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE interrompu, administrer 8 g de cholestyramine 3 fois par jour pendant 11 jours OU

- Une fois le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE interrompu, administrer 50 g de charbon activé 4 fois par jour pendant 11 jours.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif (A771726) doivent être inférieures à 0,02 mg/L (0,02 µg/mL). En effet, sous ces concentrations plasmatiques (qui doivent être confirmées par deux épreuves distinctes effectuées à au moins 14 jours d'intervalle), le risque d'effet tératogène est considéré comme très faible (voir 2. Contre-indications et 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination).

À défaut de recourir à l'un de ces procédés d'élimination, il peut falloir jusqu'à 2 ans pour que les concentrations du métabolite A771726 atteignent le seuil de < 0,02 mg/L (0,02 µg/mL). Toutefois, même après une si longue période d'attente, on devra quand même 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 de contraception fiable pendant une période d'attente de quelque 2 ans n'est pas envisageable, il peut être souhaitable de recourir à l'un des procédés d'élimination à titre prophylactique (voir 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination).

Comme le procédé 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 de contraception durant cette période.

Hommes

TEVA-LEFLUNOMIDE ne doit pas être utilisé par les hommes qui pourraient concevoir un enfant et qui n'utilisent pas de méthode de contraception fiable pendant le traitement, ou pendant les deux années qui suivent l'interruption du traitement si aucun procédé d'élimination n'a été appliqué.

Il n'existe aucune donnée spécifique sur le risque de toxicité fœtale paternelle causée par le léflunomide et aucune étude visant à évaluer ce risque n'a été menée chez les animaux. Afin de

réduire au minimum tout risque possible, les hommes qui désirent concevoir un enfant doivent envisager d'interrompre leur traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE et utiliser l'un des procédés d'élimination du léflunomide, ou encore attendre 2 ans après l'interruption du traitement.

Les concentrations plasmatiques du métabolite actif (A771726) doivent être inférieures à 0,02 mg/L (0,02 µg/mL) chez les hommes qui ont reçu TEVA-LEFLUNOMIDE et qui désirent concevoir un enfant. Ce seuil inférieur devra être confirmé par deux épreuves distinctes, effectuées à au moins 14 jours d'intervalle. Une période d'attente supplémentaire de 3 mois est également requise après confirmation par la seconde épreuve que les concentrations plasmatiques sont inférieures à 0,02 mg/L. Passé cette période, le risque de toxicité fœtale paternelle lors de la conception est considéré comme très faible (voir 2. Contre-indications et 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination).

Fonction respiratoire

De rares (< 0,1 %) comptes rendus spontanés de pneumopathie interstitielle (PI) survenue durant le traitement par le léflunomide ont été reçus un peu partout à travers le monde (voir 8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques, Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux). Dans plusieurs cas, la maladie s'est révélée mortelle. Une vaste étude de cohorte visant à évaluer le risque de pneumopathie interstitielle associé au léflunomide a été commanditée par sanofi-aventis Canada Inc. et les Instituts de recherche en santé du Canada. L'examen de bases de données interreliées et de renseignements sur la prescription et l'administration du médicament chez plus de 235 000 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a mené à la conclusion que le risque de pneumopathie interstitielle est plus élevé en cas d'antécédents de cette affection ou de traitement par le méthotrexate (RR = 2,6 [$IC_{95\,\%}$: 1,2-5,6]).

Dans le cadre d'un programme de pharmacovigilance, une étude japonaise menée chez 3658 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a constaté une fréquence d'environ 0,8 % de PI, indépendamment de la cause. Vingt-neuf (29) cas de PI ont été signalés, dont 11 mortels. Il n'est pas facile d'établir un lien de causalité entre le léflunomide et ces cas de PI, car les données sont souvent brouillées par des facteurs confusionnels, comme une maladie pulmonaire préexistante (p. ex. une pneumopathie interstitielle) et/ou l'emploi antérieur ou concomitant d'autre ARMM qui induisent des PI (parmi lesquels se trouve le méthotrexate).

On recommande donc d'évaluer l'état de la fonction pulmonaire des patients qui souffrent de pneumopathie *avant* de commencer un traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE, ce qui vaut également pour les patients qui ont des antécédents de maladie pulmonaire ou qui ont récemment reçu des agents susceptibles d'induire une PI. On suggère en outre de suivre ces patients de près une fois le traitement commencé.

La pneumopathie interstitielle est une affection potentiellement mortelle aux caractéristiques cliniques variables, qui peut survenir de manière aiguë à n'importe quel moment durant le traitement. Toute nouvelle poussée ou aggravation des symptômes pulmonaires, comme une

toux ou une dyspnée accompagnées ou non de fièvre, peut être un motif d'interruption du traitement et d'examens complémentaires au besoin. La demi-vie du métabolite actif du léflunomide étant particulièrement longue, il peut être nécessaire, si l'on doit interrompre le traitement, de recourir à l'un des procédés d'élimination décrits ci-dessus (voir 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination).

Il faut informer le patient des signes précoces de PI et l'inviter à communiquer le plus vite possible avec son médecin si de tels symptômes se présentent ou s'aggravent durant le traitement.

Peau

Le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE doit être interrompu en présence de stomatite ulcéreuse.

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse causant des éruptions cutanées médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes généraux) ont été signalés chez des patients ayant reçu du léflunomide. L'emploi de TEVA-LEFLUNOMIDE et de tout autre médicament administré en concomitance doit être interrompu et faire place immédiatement au procédé d'élimination dès qu'une réaction se manifestant sur la peau ou sur les muqueuses laisse supposer l'apparition de réactions graves. En présence de telles réactions, il est essentiel que le procédé soit appliqué jusqu'à la fin. La reprise ultérieure du traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE est contre-indiquée dans de tels cas (voir 2. Contre-indications et 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination).

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH) / Syndrome d'activation des macrophages (SAM) :

La LH ainsi que le SAM sont des maladies hyperinflammatoires graves et potentiellement mortelles. Les cas de syndrome DRESS peuvent être aggravés par la LH, y compris le SAM. La cooccurrence du syndrome DRESS et de la LH/du SAM est rare, grave et potentiellement mortelle. Des cas de LH/SAM ont également été signalés indépendamment du syndrome DRESS. Si les patients développent l'une de ces maladies, il faut arrêter le traitement par le léflunomide et appliquer une procédure d'élimination accélérée du produit (voir 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination). Une reconnaissance précoce et une prise en charge rapide sont importantes pour améliorer les résultats.

Des ulcères cutanés peuvent apparaître pendant le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE. Si l'on soupçonne qu'un ulcère cutané est lié à l'emploi de TEVA-LEFLUNOMIDE, ou si un ulcère persiste malgré un traitement approprié, il faut alors abandonner le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE et envisager l'exécution d'une procédure d'élimination complète du médicament. Après la survenue d'un ulcère cutané, la reprise éventuelle du traitement doit reposer sur le jugement clinique du médecin, qui doit évaluer si l'ulcère a bien guéri.

La cicatrisation des plaies, après une intervention chirurgicale, peut être altérée chez les patients qui reçoivent TEVA-LEFLUNOMIDE (voir 7. Mises en garde et précautions, Considérations péri-opératoires et 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination).

7.1. Cas particuliers

7.1.1. Grossesse

TEVA-LEFLUNOMIDE est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes aptes à procréer. TEVA-LEFLUNOMIDE est contre-indiqué chez les hommes qui souhaitent concevoir un enfant (voir 2. Contre-indications et 7. Mises en garde et précautions, Santé reproductive).

7.1.2. Allaitement

Des études menées chez l'animal indiquent que le léflunomide et ses métabolites se retrouvent dans le lait maternel. Par conséquent, TEVA-LEFLUNOMIDE est contre-indiqué chez les mères qui allaitent (voir 2. Contre-indications).

7.1.3. Enfants

L'innocuité et l'efficacité du léflunomide n'ayant pas été évaluées entièrement chez l'enfant, cet agent est contre-indiqué chez les moins de 18 ans.

7.1.4. Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans.

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

L'hypertension, les troubles gastro-intestinaux, la perte de poids, les céphalées, les étourdissements, la paresthésie, l'asthénie, les troubles musculosquelettiques et cutanés sont quelques-uns des effets indésirables observés fréquemment lors du traitement par le léflunomide.

Leucopénie et réactions d'hypersensibilité peuvent survenir et on a rapporté des cas de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et de syndrome DRESS.

Des effets hépatotoxiques ont été signalés chez des patients traités par le léflunomide. Bien que ces effets fussent 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 8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques et 8.5. Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

8.2. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament.

Au total, 5419 effets indésirables ont été signalés chez 1339 sujets ayant reçu le léflunomide. Ces effets indésirables ont donné lieu à une réduction de la dose chez 4 % des sujets ayant participé aux études contrôlées 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 contrôlés et que l'on a considéré 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 tout aussi bien être liés à l'usage concomitant d'AINS, fréquent dans tous les groupes de traitement. Les cas d'hypertension et d'hypokaliémie observés chez les patients ayant reçu du léflunomide pourraient avoir été influencés par l'usage concomitant d'AINS ou de corticostéroïdes. En plus de la surveillance des fonctions hématologique et hépatique recommandée chez les patients qui reçoivent TEVA-LEFLUNOMIDE, on doit envisager de surveiller leur pression sanguine (voir 7. 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) comprennent la diarrhée, une élévation des enzymes hépatiques (ALT [SGPT] et AST [SGOT]), l'alopécie, des éruptions cutanées et l'hypertension. Le tableau suivant présente les effets indésirables signalés indépendamment de tout lien de causalité lors des études contrôlées.

Tableau 3 – Pourcentage de patients (≥ 3 %) ayant présenté des effets indésirables dans n'importe lequel des groupes traités par le léflunomide

	Ensemble des études sur la PR	Essais contrôlés par placebo	Essais contrôlés par agent actif
		MN 301 et US 301	MN 302[†]

	LEF (N=1339)	LEF (N=315)	PL (N=210)	SSZ (N=133)	MTX (N=182)	LEF (N=501)	MTX (N=498)
ORGANISME ENTIER							
Réactions allergiques	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 %
Infections	4 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Blessures	5 %	7 %	5 %	3 %	11 %	6 %	7 %
Douleurs	2 %	4 %	2 %	2 %	5 %	1 %	< 1 %
Douleur abdominale	6 %	5 %	4 %	4 %	8 %	6 %	4 %
Dorsalgie	5 %	6 %	3 %	4 %	9 %	8 %	7 %
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES							
Hypertension	10 %	9 %	4 %	4 %	3 %	10 %	4 %
Douleur thoracique	2 %	4 %	2 %	2 %	4 %	1 %	2 %
TROUBLES DIGESTIFS							
Anorexie	3 %	3 %	2 %	5 %	2 %	3 %	3 %
Diarrhée	17 %	27 %	12 %	10 %	20 %	22 %	10 %
Dyspepsie	5 %	10 %	10 %	9 %	13 %	6 %	7 %
Gastroentérite	3 %	1 %	1 %	0 %	6 %	3 %	3 %
Anomalie des épreuves de la fonction hépatique	5 %	10 %	2 %	4 %	10 %	6 %	17 %
Nausées	9 %	13 %	11 %	19 %	18 %	13 %	18 %
Douleurs GI/abdominale	5 %	6 %	4 %	7 %	8 %	8 %	8 %
Ulcères buccaux	3 %	5 %	4 %	3 %	10 %	3 %	6 %
Vomissements	3 %	5 %	4 %	4 %	3 %	3 %	3 %
TROUBLES DES SYSTÈMES HÉMATOPOÏÉTIQUE ET LYMPHATIQUE							
Leucopénie (> 2 G/L)	3 %	-	0 %	2 %	1 %	4 %	3 %
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS							
Hypokaliémie	1 %	3 %	1 %	1 %	1 %	1 %	< 1 %
Perte de poids	4 %	2 %	1 %	2 %	0 %	2 %	2 %
TROUBLES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR ET DES TISSUS CONJONCTIFS							
Crampes dans les jambes	1 %	4 %	2 %	2 %	6 %	0 %	0 %
Troubles articulaires	4 %	2 %	2 %	2 %	2 %	8 %	6 %
Synovite	2 %	< 1 %	1 %	0 %	2 %	4 %	2 %
Ténosynovite	3 %	2 %	0 %	1 %	2 %	5 %	1 %
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX							
Étourdissements	4 %	5 %	3 %	6 %	5 %	7 %	6 %
Céphalées	7 %	13 %	11 %	12 %	21 %	10 %	8 %
Paresthésie	2 %	3 %	1 %	1 %	2 %	4 %	3 %
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDISATINAUX							
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 %
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS							
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 cutanée	2 %	3 %	2 %	2 %	0 %	3 %	1 %
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES							
Infection des voies urinaires	5 %	5 %	7 %	4 %	2 %	5 %	6 %

† Lors de l'étude MN302 (étude comparative avec un autre produit actif), 999 sujets ont reçu, après répartition aléatoire dans un rapport de 1:1 : (1) léflunomide, 20 mg/jour après une dose d'attaque de 100 mg/jour pendant 3 jours, ou (2) méthotrexate, 10 mg/sem ou dose croissante jusqu'à 15 mg/sem. Le traitement a duré 52 semaines. LEF = léflunomide; SSZ = sulfasalazine; PL = placebo; MTX = méthotrexate; PR = polyarthrite rhumatoïde

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés chez 1 % à < 3 %, chez < 1 % ou chez < 0,1 % ou < 0,01 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu du léflunomide dans le cadre d'essais cliniques contrôlés ou durant la période de pharmacovigilance.

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique
1 % à < 3 % : Anémie (y compris l'anémie ferriprive), ecchymoses, leucopénie (leucocytes > 2 x 10^9/L [2 G/L]).
< 1 % : Éosinophilie, leucopénie (leucocytes < 2 G/L), lymphadénopathie.

Troubles cardiovasculaires
1 % à < 3 % : Angine de poitrine, palpitations, tachycardie, vasodilatation et varices.

Troubles endocriniens
1 % à < 3 % : Diabète, hyperthyroïdie.

Troubles ophtalmiques
1 % à < 3 % : Amblyopie, cataracte, conjonctivite, troubles oculaires.

Troubles digestifs
1 % à < 3 % : Colite, constipation, œsophagite, flatulence, gastrite, gingivite, méléna, candidose buccale, pharyngite, hypertrophie des glandes salivaires, stomatite (ou stomatite aphteuse), troubles dentaires, dysgueusie.

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

Le risque de cancer, en particulier de troubles lymphoprolifératifs, peut augmenter avec l'emploi de certains immunosuppresseurs (voir 7. Mises en garde et précautions, Carcinogenèse et mutagenèse).

Troubles hépatobiliaires

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

Troubles métaboliques et nutritionnels
1 % à < 3 % : Augmentation du taux de créatine-phosphokinase, œdème périphérique, hyperglycémie, hyperlipidémie
< 1 % : hypokaliémie, hypophosphatémie.

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

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs
1 % à < 3 % : Arthrose, bursite, crampes musculaires, myalgie, ostéonécrose, douleurs osseuses, rupture de tendon.

Troubles du système nerveux
1 % à < 3 % : Anxiété, asthénie, dépression, xérostomie, insomnie, névralgie, névrite, trouble du sommeil, sudation, vertiges.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
1 % à < 3 % : Asthme, dyspnée, épistaxis, troubles pulmonaires.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés et réactions allergiques
1 % à < 3 % : Acné, dermatite de contact, dermatite fongique, décoloration des cheveux, hématome, herpès, zona, affection unguéale, nodules cutanés, nodules sous-cutanés, éruptions maculopapuleuses, affection cutanée, changement de couleur de la peau, ulcère cutané
< 1 % : urticaire, réactions anaphylactoïdes, réactions anaphylactiques graves.

Troubles rénaux et urinaires
1 % à < 3 % : Albuminurie, cystite, dysurie, hématurie, troubles de la prostate, pollakiurie.

Troubles reproducteurs et mammaires
1 % à < 3 % : Troubles menstruels, candidose vaginale.

Le lien de cause à effet entre le léflunomide et ces manifestations n'a pas été établi.

Les effets secondaires observés dans les essais cliniques au cours d'une deuxième année de traitement par le léflunomide cadraient avec ceux observés au cours de la première année, et leur fréquence était semblable ou inférieure.

8.5. Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique

Leucopénie, pancytopénie, thrombocytopénie, agranulocytose.

Appareil cardiovasculaire
Hypertension pulmonaire (voir 7. Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

Appareil digestif
Cas de colite, notamment de colite ulcéreuse, de colite microscopique (colite lymphocytaire, colite collagène) et de maladie de Crohn (voir 7. Mises en garde et précautions, Appareil digestif).

Troubles hépatobiliaires
Hépatite, ictère/cholestase, lésions hépatiques graves telles qu'insuffisance hépatique et nécrose hépatique aiguë potentiellement mortelles, pancréatite.

Hypersensibilité
Œdème de Quincke.

Infections et infestations
Infections graves, comprenant des infections opportunistes et la septicémie, potentiellement mortelles.

Troubles du système nerveux
Neuropathie périphérique.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
Maladie pulmonaire interstitielle (y compris la pneumopathie interstitielle et la fibrose pulmonaire), parfois mortelle, et nodules pulmonaires (pouvant entraîner, dans de rares cas, un pneumothorax récurrent).

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés et réactions allergiques
Lupus érythémateux cutané, érythème polymorphe, altération de la cicatrisation des plaies, psoriasis pustuleux ou aggravation du psoriasis, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, vascularite (y compris la vascularite nécrosante cutanée), syndrome DRESS.

9. Interactions médicamenteuses

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

On observe parfois une exacerbation des effets indésirables lorsque le léflunomide est administré en même temps que des substances hépatotoxiques, hématotoxiques ou immunodépressives. Cette interaction doit également être prise en considération si l'on administre de telles substances après un traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE sans avoir eu préalablement recours à l'un des procédés d'élimination décrits ci-dessus (voir 2. Contre-

indications et 7. Mises en garde et précautions, Généralités, Procédure d'élimination). On recommande d'exercer une stricte surveillance 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.

La consommation d'alcool est déconseillée durant le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE, car pareille combinaison peut avoir des effets hépatotoxiques additifs.

Des études sur l'inhibition *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains indiquent que les enzymes 1A2, 2C19 et 3A4 du cytochrome P_{450} (CYP) interviennent dans le métabolisme du 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 P_{450} (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 de TEVA-LEFLUNOMIDE, il faudrait tenir compte des résultats et des recommandations de l'étude correspondante chez les patients traités par ce médicament.

Aucun problème d'innocuité n'a été observé dans les essais cliniques lors de l'administration concomitante de léflunomide et d'AINS métabolisés par le CYP2C9. La prudence est néanmoins de mise si l'on administre TEVA-LEFLUNOMIDE en concomitance avec des médicaments — autres que les AINS — métabolisés par le CYP2C9, p. ex. la phénytoïne, la warfarine et le tolbutamide (voir 9.4. Interactions médicament-médicament).

9.4. Interactions médicament-médicament

Nom propre / usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Aspirine, AINS, corticostéroïdes	T	Absence d'interactions apparentes entre le léflunomide et l'aspirine (acide acétylsalicylique), les AINS et/ou les corticostéroïdes (à faibles doses) administrés en concomitance	Aucune interaction apparente entre le léflunomide et l'AAS, les AINS et/ou les corticostéroïdes (à faibles doses) administrés en concomitance n'a été observée lors d'études cliniques menées chez plus de 1339 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il a été démontré que l'on peut réduire graduellement la dose du corticostéroïde chez les patients qui répondent au traitement par le léflunomide. Des études *in vitro* indiquent que le A771726 inhibe l'activité du CYP2C9. Malgré cela, aucun problème d'innocuité n'a été

Nom propre / usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			observé dans les essais cliniques lors de l'administration concomitante de léflunomide et d'AINS métabolisés par cette isoenzyme. D'après des mesures *in vitro* en présence de concentrations thérapeutiques, l'ibuprofène ou le diclofénac n'exercent aucun effet sur la liaison du A771726 aux protéines. Le A771726, pour sa part, entraîne une augmentation de 13 % à 50 % de la fraction libre du diclofénac et de l'ibuprofène, ce qui n'a probablement aucune portée clinique importante. On peut continuer d'administrer de l'acide acétylsalicylique (Aspirine), des AINS et/ou des corticostéroïdes à faibles doses pendant un traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE. L'emploi de TEVA-LEFLUNOMIDE en concomitance avec un AINS ou un corticostéroïde peut entraîner une hypertension artérielle.
Caféine (substrat du CYP1A2)	C	L'administration de doses répétées du métabolite A771726 a produit une diminution de respectivement 18 % et 55 % de la C_{max} et de l'ASC moyennes de la caféine (substrat du CYP1A2), 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	T	Diminution des concentrations plasmatiques du métabolite A771726	L'administration concomitante de léflunomide avec de la cholestyramine ou du charbon activé entraîne une diminution rapide et importante des concentrations plasmatiques d'A771726 (métabolite actif du léflunomide). On croit que le mécanisme

Nom propre / usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			procède de l'interruption du cycle entéro-hépatique et/ou de la dialyse gastro-intestinale de l'A771726.
Substrats de la BCRP	C & EC	Aucune interaction pharmacocinétique entre le léflunomide et le méthotrexate n'a été observée. L'administration de doses répétées d'A771726 a fait augmenter la C_{max} et l'ASC moyennes par un facteur de respectivement 2,65 et 2,51 (voir ci-dessous)	Bien qu'une interaction pharmacocinétique ait été observée entre un substrat de la BCRP (la rosuvastatine) et l'A771726 (voir ci-dessous), aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le léflunomide (10 – 20 mg par jour) et le méthotrexate (substrat de la BCRP; 10 – 25 mg par semaine) dans une étude menée chez 12 patients.
Substrats de la BCRP et/ou des polypeptides des transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3	C	L'administration de doses répétées d'A771726 a fait augmenter la C_{max} et l'ASC moyennes par un facteur de respectivement 2,65 et 2,51, mais elle n'a eu aucun effet apparent sur l'activité de l'HMG Co-A réductase.	En cas d'administration concomitante avec TEVA-LEFLUNOMIDE, 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 Co-A réductase (p. ex. simvastatine, atorvastatine, pravastatine), le méthotrexate, la natéglinide, le répaglinide et la rifampicine, l'administration concomitante doit aussi se faire avec prudence. On surveillera étroitement les signes et symptômes d'exposition excessive à ces médicaments et on envisagera une réduction de leurs doses. Il n'existe aucune donnée clinique sur le léflunomide.
Cimétidine	T	Absence de variation des paramètres pharmacocinétiques des métabolites A771726 et TFMA	Aucune variation des paramètres pharmacocinétiques des métabolites A771726 et TFMA n'est observée lors de l'administration concomitante de léflunomide et de cimétidine (faible inhibiteur non spécifique du cytochrome

Nom propre / usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			P_{450}), cependant, une légère augmentation des concentrations de léflunomide a lieu chez certains sujets.
Méthotrexate	EC	Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le léflunomide et le méthotrexate. Risque de toxicité additive (c.-à-d. d'hépatotoxicité).	L'administration concomitante de TEVA-LEFLUNOMIDE et de méthotrexate n'a pas été approuvée au Canada. Lors d'une étude ouverte, 30 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive malgré un traitement par le méthotrexate (17 ± 4 mg/sem [moyenne ± ÉT]) depuis au moins 6 mois ont reçu du léflunomide à raison de 10 à 20 mg/jour. Vingt-trois patients ont reçu le traitement pendant 1 an. Aucune interaction pharmacocinétique entre le méthotrexate et le léflunomide n'a été observée, mais une élévation du double au triple des enzymes hépatiques a été constatée chez 5 des 30 patients. Les taux sont tous revenus à la normale chez les 2 patients ayant continué à recevoir les 2 agents et chez les 3 autres qui ont cessé le traitement par le léflunomide. Une élévation de plus du triple des enzymes hépatiques a également été notée chez 5 autres patients. Ces taux sont eux aussi revenus à la normale chez les 2 patients ayant continué à recevoir les 2 agents et chez les 3 autres ayant interrompu le traitement. Sur le plan de la réponse clinique, 16 patients ont répondu au critère ACR 20 %. Aucun signe de fibrose importante n'a été observé chez les 2 patients qui ont subi une biopsie du foie. La possibilité d'effets additifs (p. ex. interactions cinétiques, toxicité sur les organes) peut être plus élevée si l'on remplace TEVA-LEFLUNOMIDE par le méthotrexate sans recourir à l'un des procédés d'élimination, et ce risque peut en outre persister longtemps après la

Nom propre / usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			substitution (voir 7. Mises en garde et précautions, Généralités). De plus, si TEVA-LEFLUNOMIDE et méthotrexate sont administrés en concomitance, il est impératif de respecter intégralement les lignes directrices de l'ACR relativement à la surveillance des effets hépatotoxiques du méthotrexate, ce qui inclut la mesure mensuelle des taux d'ALT (SGPT), d'AST (SGOT) et d'albumine sérique (voir 7. Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique).
Autres ARMM	T	Risque de toxicité additive ou synergique (c.-à-d. d'hépatotoxicité ou d'hématotoxicité)	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, aussi les risques associés à l'emploi d'un traitement concomitant, surtout à long terme, sont-ils encore inconnus. Étant donné qu'un traitement concomitant peut entraîner des manifestations toxiques additives, voire synergiques (p. ex. hépatotoxicité ou hématotoxicité), l'administration de léflunomide en association avec un autre ARMM est déconseillée.
Warfarine	C	L'administration de doses répétées du métabolite A771726 n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la *S*-warfarine, ce qui laisse penser que l'A771726 n'est ni un inhibiteur, ni un inducteur du CYP2C9.	D'après des mesures *in vitro* en présence de concentrations thérapeutiques, la warfarine n'exerce aucun effet sur la liaison du A771726 aux protéines. De même, le A771726 n'a 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. L'administration de doses répétées du métabolite A771726 n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la *S*-warfarine, ce

Nom propre / usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			qui indique que le métabolite A771726 n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP2C9. Les valeurs approximatives pour le rapport entre le traitement par le métabolite A771726 + warfarine et le traitement par la warfarine seule se lisent comme suit : C_{max} : 1,08 ($IC_{90\ \%}$: 1,00, 1,16) et ASC : 1,12 ($IC_{90\ \%}$: 1,08, 1,15). Toutefois, une baisse de 25 % du rapport normalisé international (RNI) maximal 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 Quick lors de l'administration concomitante de léflunomide et de warfarine. Lorsque de la warfarine est coadministrée, il faut faire preuve de prudence et on recommande d'exercer un suivi étroit du RNI.
Tolbutamide et phénytoïne	T	*In vitro,* le métabolite A771726 entraîne une augmentation de 13 % à 50 % de la fraction libre du tolbutamide, ce qui n'a probablement aucune portée clinique importante.	Des études *in vitro* indiquent que le métabolite A771726 inhibe l'activité de l'enzyme 2C9 du cytochrome P_{450} (CYP2C9). La prudence est donc de mise si l'on administre TEVA-LEFLUNOMIDE en concomitance avec des médicaments — autres que les AINS — métabolisés par le CYP2C9, p. ex. le tolbutamide et la phénytoïne. *In vitro,* le métabolite A771726 entraîne une augmentation de 13 % à 50 % de la fraction libre du tolbutamide, ce qui n'a probablement aucune portée clinique importante. Le tolbutamide a été associé à une augmentation de la fraction libre du métabolite A771726, hausse dépendante de

Nom propre / usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			la concentration du tolbutamide, mais non de la concentration du A771726.
Contraceptifs oraux	T	L'administration de doses répétées d'A771726 a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC_{0-24} moyennes de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel.	Aucune réduction de l'action anovulatoire n'a été observée lors d'une étude au cours de laquelle des volontaires de sexe féminin en bonne santé ont reçu du léflunomide en concomitance avec un contraceptif oral triphasique renfermant 30 µg d'éthinylœstradiol, et les paramètres pharmacocinétiques du A771726 sont demeurés dans les limites prévues. On a observé une interaction pharmacocinétique entre les contraceptifs oraux (0,03 mg d'éthinylœstradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel) et le métabolite A771726. On a noté une augmentation de la C_{max} et de l'ASC_{0-24} moyennes de l'éthinylœstradiol (selon un facteur de 1,58 et 1,54, respectivement) et de la C_{max} et de l'ASC_{0-24} du lévonorgestrel (selon un facteur de 1,33 et 1,41, respectivement) après l'administration de 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)	T	Augmentation de la C_{max} et de l'ASC moyennes du céfaclor (par un facteur de 1,43 et 1,54 respectivement)	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 l'administration de 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'indométacine, le

Nom propre / usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			kétoprofène, le furosémide, la cimétidine, le méthotrexate et la zidovudine. Il n'existe aucune donnée clinique sur TEVA-LEFLUNOMIDE.
Rifampine	T	Hausse des taux d' A771726	Une augmentation d'environ 40 % des concentrations du A771726 — par rapport aux concentrations observées chez les patients n'ayant reçu que TEVA-LEFLUNOMIDE — a été observée après administration concomitante d'une dose unique de léflunomide à des sujets recevant des doses multiples de rifampine. Vu le risque d'augmentation continue des taux de TEVA-LEFLUNOMIDE par suite de l'administration de doses multiples, il faut être prudent si l'on administre à la fois TEVA-LEFLUNOMIDE et de la rifampine.
Vaccins	T	L'utilisation de vaccins à virus vivant n'est pas recommandée.	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 TEVA-LEFLUNOMIDE avant d'administrer un vaccin à virus vivant.
Répaglinide (substrat du CYP2C8)	C	Hausse de la C_{max} et de l'ASC moyennes du répaglinide (par un facteur de 1,7 et 2,4 respectivement)	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

Nom propre / usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			dose des médicaments métabolisés par le CYP2C8 en fonction du suivi effectué. Il n'existe aucune donnée clinique sur TEVA-LEFLUNOMIDE.

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = interaction théorique

9.5. Interactions médicament-aliments

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 TEVA-LEFLUNOMIDE en raison des effets hépatotoxiques additifs qui peuvent survenir.

9.6. Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales

9.7. Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

Le léflunomide est un immunomodulateur dérivé de l'isoxazole qui inhibe la synthèse *de novo* des pyrimidines et qui exerce une action antiprolifératives. Après administration par voie orale, le léflunomide est rapidement métabolisé en un composé actif *in vitro*, le A771726, molécule que l'on suppose être le médicament actif *in vivo.* Des modèles animaux de maladies auto-immunes ont permis de montrer que le léflunomide exerce des effets prophylactiques et thérapeutiques. De plus, le léflunomide possède une activité anti-inflammatoire ainsi qu'une faible action analgésique et antipyrétique. Le léflunomide n'a pas altéré la résistance des souris à des bactéries pathogènes dans un modèle de septicémie expérimental.

Une fois stimulé par un agent mitogène, le A771726 inhibe *in vitro* la prolifération des lymphocytes T, la synthèse de l'ADN ainsi que l'expression de certains antigènes nucléaires et antigènes de surface qui contribuent directement à l'activation et à la prolifération des lymphocytes T. Il inhibe aussi, de manière proportionnelle à la dose, la prolifération — stimulée par antigènes — des cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) humaines et celle des lignées cellulaires humaines et murines transformées. L'ajout d'uridine à la culture cellulaire inhibe l'action antiproliférative du A771726, ce qui indique que ce métabolite agit sur la

biosynthèse *de novo* des pyrimidines. L'ajout d'uridine à l'alimentation contrecarre également l'inhibition de la réaction du greffon contre l'hôte produite *in vivo* par le léflunomide, ce qui constitue une autre preuve de l'action du 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 montré que le A771726 se lie à la DHODH et qu'il l'inhibe de façon marquée. Dans le modèle de transplantation cardiaque hétérotope, les lymphocytes s'infiltrant dans l'allogreffe de tissu cardiaque chez les animaux recevant du léflunomide présentent une réduction de l'activité de la DHODH. L'incubation *in vitro* de lymphocytes T du sang périphérique humain stimulés par la phytohémagglutinine et l'interleukine-2 (PHA/IL-2) en présence du A771726 a entraîné l'arrêt du cycle cellulaire à la phase G_1 ou, pendant la synthèse de l'ADN, à la phase S. L'ajout d'uridine exogène a fait rétrocéder cet effet, et le nombre de cellules apoptotiques n'a pas augmenté. Il semble que cette interruption réversible du cycle cellulaire procède de l'élévation du taux de l'anti-oncogène p53 et de l'expression subséquente de l'inhibiteur p21 des kinases dépendantes des cyclines (CDK), phénomènes qui agiraient comme médiateur.

L'incubation *in vitro* du A771726 en présence de DHODH provenant du rat, de la souris ou de l'homme entraîne une inhibition de l'activité enzymatique à des concentrations plus faibles que celles qui exercent une action antiproliférative sur des cellules à division rapide (10 à 367 mM). Les enzymes du rat et de la souris sont plus sensibles à l'effet inhibiteur du A771726 (CI_{50} : 0,14 ± 0,08 et 16 ± 11 µM, respectivement) que l'enzyme humaine (CI_{50} : 46 ± 6 µM).

Toutes ces données montrent qu'aux concentrations atteintes *in vivo* chez les patients, le léflunomide inhibe la synthèse *de novo* des pyrimidines dans les lymphocytes activés ainsi que dans d'autres lignées cellulaires à division rapide, entraînant du coup une interruption réversible du cycle cellulaire.

L'inhibition de l'activité des tyrosines kinases a aussi été signalée, tant *in vitro* que *in vivo*. Ces effets s'observent à des concentrations beaucoup plus élevées que les concentrations nécessaires à l'inhibition de la DHODH, aussi pourraient-ils être secondaires à l'action du A771726 sur la DHODH. En outre, on a montré que le léflunomide administré par voie orale module le processus d'adhésion cellulaire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ce que l'on observe également *in vitro* avec le A771726.

10.3. Pharmacocinétique

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

Absorption
Aucune trace de léflunomide n'était détectable (< 25 ng/mL) dans le plasma pendant la période d'échantillonnage étudiée (0,5 heure à 37 jours) après administration par voie orale d'une dose

de 100 mg de ^{14}C-léflunomide à des volontaires en bonne santé. Les concentrations plasmatiques de la substance marquée et du A771726 étaient superposables, ce qui témoigne d'une conversion importante en métabolite actif (A771726) pendant le processus d'absorption. De la 4-trifluorométhylaniline (TFMA) — métabolite mineur — a été décelée dans le plasma animal et humain, mais à des concentrations (ng/mL) de loin inférieures à celles du métabolite A771726 (µg/mL). La récupération, lente mais presque complète, de la substance marquée sous forme de métabolites indique une absorption presque complète du léflunomide chez l'homme.

Environ 7 à 8 semaines ont été nécessaires pour que les concentrations de léflunomide atteignent l'état d'équilibre lors d'une étude de 24 semaines menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les concentrations plasmatiques moyennes du métabolite A771726 obtenues 24 heures après l'administration d'une dose d'attaque de 100 mg (8,5 µg/mL) étaient 2 fois plus élevées que les concentrations obtenues après l'administration d'une dose d'attaque de 50 mg (4 µg/mL). Après 24 semaines de traitement, les concentrations plasmatiques mesurées avant l'administration de la dose présentaient une relation linéaire avec la dose d'entretien (9 µg/mL, 18 µg/mL et 63 µg/mL après 5 mg, 10 mg ou 25 mg/jour, respectivement). Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques du A771726 sont linéaires dans l'intervalle des 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. D'après la quantité de A771726 mesurée, on calcule que la biodisponibilité du léflunomide en comprimé, par comparaison à celle d'une solution orale, est de 80 %. L'administration de léflunomide avec un repas riche en gras/glucides est bioéquivalente à l'administration de léflunomide à jeun.

Distribution
La fraction libre du A771726 n'étant que de 0,62 %, la liaison de ce métabolite aux protéines plasmatiques — mesurée sur des échantillons de plasma obtenus chez des sujets en bonne santé — est importante (> 99 %, albumine). En outre, elle est linéaire jusqu'à concurrence de 573 µg/mL. La fraction libre est légèrement supérieure (0,80 %) chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, comparativement à des sujets en bonne santé, et elle est à peu près deux fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Cette forte liaison du A771726 aux protéines cadre avec son faible volume de distribution. Le volume de distribution à l'état d'équilibre mesuré après administration indépendante de A771726 par voie i.v. est d'environ 11 L.

Métabolisme
Le léflunomide est rapidement transformé en son métabolite actif après l'administration orale, c'est-à-dire en 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 métabolique du A771726 ne procède pas d'une seule enzyme; du reste, elle se produit dans les fractions microsomiale et cytosolique.

Les métabolites urinaires sont constitués principalement de glucuronoconjugués du léflunomide et d'un dérivé oxanilique du A771726, tandis que dans les fèces, le principal métabolite est le A771726.

Élimination
Après administration par voie orale d'une dose de 100 mg de ^{14}C-léflunomide à des volontaires en bonne santé, le ^{14}C-léflunomide récupéré dans les urines et les fèces pendant une période de 28 jours représentait respectivement 43 % et 48 % de la substance totale marquée. Aucune trace de léflunomide inchangé n'a été retrouvé dans l'urine ou dans les fèces. Le A771726 est éliminé lentement dans les fèces, probablement par excrétion biliaire, ainsi que dans les urines, par biotransformation lente en dérivé oxanilique.

La clairance moyenne mesurée après administration indépendante de A771726 par voie i.v. est d'environ 31 mL/h et la demi-vie d'élimination, de 10 jours. Une clairance similaire (29 ± 17 mL/h) a été obtenue dans une analyse pharmacocinétique d'une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde admis à des études de base 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 de A771726 baissent de manière mono-exponentielle, la demi-vie étant d'environ 8 jours. Après 24 semaines de traitement, la demi-vie d'élimination moyenne était se situait entre 14 et 18 jours.

La demi-vie d'élimination du A771726 chez les patients est d'environ 2 semaines. L'administration de charbon activé ou de cholestyramine par voie orale est efficace pour accélérer l'élimination du métabolite A771726. En effet, la demi-vie du A771726 chute à environ 24 heures lors de l'administration par voie orale de charbon activé (50 g 4 f.p.j.) ou de cholestyramine (8 g 3 f.p.j.). Bien qu'on ignore comment cela se produit, il se pourrait que cette accélération soit liée à l'interruption du recyclage entérohépatique et/ou à la dialyse dans la muqueuse gastro-intestinale.

Populations et cas particuliers

- **Insuffisance rénale**
  Les concentrations plasmatiques du A771726 mesurées avant et après la dialyse (dialyse péritonéale continue ambulatoire [DPCA] ou hémodialyse) chez des sujets atteints d'insuffisance rénale terminale ayant reçu une dose unique de 100 mg de léflunomide par voie orale sont comparables aux concentrations obtenues chez des volontaires en bonne santé ayant reçu la même dose. L'hémodialyse permet d'éliminer le A771726 un peu plus rapidement et d'en raccourcir la demi-vie. Les paramètres pharmacocinétiques du métabolite observés chez les patients sous DPCA sont comparables à ceux que l'on observe chez des volontaires en bonne santé.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ranger dans un lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

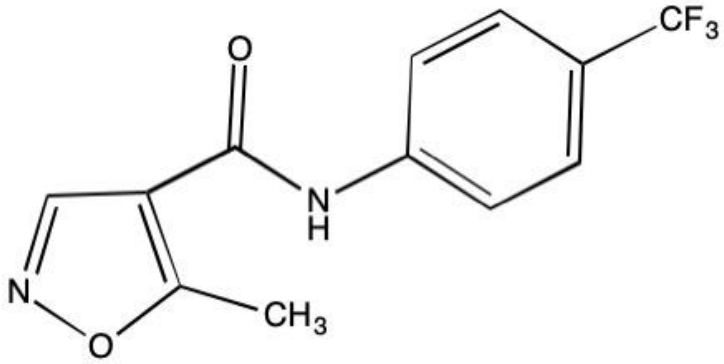
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : Léflunomide

Dénomination systématique : *N*-(4'-Trifluorométhylphényl)-5-méthylisoxazole-4-carboxamide

Formule et masse moléculaires : $C_{12}H_9F_3N_2O_2$; 270,2 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le léflunomide se présente sous forme de poudre blanche ou presque blanche. Le léflunomide est pratiquement insoluble dans l'eau, de même qu'en milieu aqueux tamponné, mais il se dissout entièrement dans le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétate d'éthyle, le carbonate de propylène, l'acétone et l'acétonitrile. Son pKa est de 10,8 à 23 °C et son point de fusion est de 165 °C – 167 °C.

14. Essais cliniques

14.1. Essais cliniques, par indication

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde évolutive

Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Effectif (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
US301	Étude contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire des sujets dans l'un des 3 bras de traitement selon un rapport de 3:2:3	(1) Léflunomide, 20 mg/jour pendant 52 semaines après une dose d'attaque de 100 mg/jour pendant 3 jours (2) placebo ou (3) Méthotrexate, 7,5 mg/semaine ou escalade à 15 mg/semaine, pendant 52 semaines	511	54,1 ± 12,0	H/F
MN301/ MN303/ MN305	Études à répartition aléatoire des sujets dans l'un des 3 bras de traitement selon un rapport de 3:2:3	(1) Léflunomide, 20 mg/jour après une dose d'attaque de 100 mg/jour pendant 3 jours (2) placebo (3) Sulfasalazine, 2,0 g/jour, pendant 24 semaines	358	58,3 (10,6)	H/F
MN302/ MN304	Études à répartition aléatoire	Léflunomide, 20 mg/jour ou méthotrexate à raison de 7,5 mg/semaine, avec hausse à 15 mg/semaine, pendant 52 semaines	999	58,3 + 10,1	H/F

MN304	Étude à répartition aléatoire	Léflunomide, 20 mg/jour ou méthotrexate à raison de 7,5 mg/semaine, avec hausse à 15 mg/semaine, pendant 52 semaines	612		

L'efficacité et l'innocuité du léflunomide dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont été confirmées dans deux études cliniques de base avec témoins placebos. 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 la qualité de la 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 de ≥ 20 % quant au nombre d'articulations enflées ou sensibles à la palpation 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* [HAQ]) ou sa version modifiée (*Modified Health Questionnaire* [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). L'amélioration de la capacité ou de l'incapacité fonctionnelle et de la qualité de la vie liée à la santé a été mesurée à l'aide du HAQ ou du MHAQ, de la technique d'énonciation des problèmes (*Problem Elicitation Technique* [PET]) et du questionnaire abrégé en 36 points (*Medical Outcomes Survey Short Form* 36 [SF-36]).

Lors de l'étude US301, on a admis 511 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive depuis au moins 6 mois. Les sujets ont été répartis aléatoirement dans l'un des 3 groupes de traitement suivants, selon un rapport de 3:2:3 : (1) léflunomide à raison de 20 mg/jour après une dose d'attaque de 100 mg/jour pendant 3 jours; (2) placebo; (3) méthotrexate à raison de 7,5 mg/sem ou plus, jusqu'à concurrence de 15 mg/sem. Le traitement a duré 52 semaines. Parmi les patients ayant terminé les 12 premiers mois de l'étude US301, 235 ont continué de recevoir le traitement à double insu pendant 12 autres mois. La dose quotidienne de léflunomide est restée la même, mais la dose de méthotrexate a parfois été 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 MN301/303/305, on a admis 358 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive présentant au moins 6 articulations sensibles à la palpation et 6 articulations enflées. Les sujets ont été répartis aléatoirement dans l'un des 3 groupes suivants, selon un rapport de 3:2:3 : (1) léflunomide à raison de 20 mg/jour après une dose d'attaque de 100 mg/jour pendant 3 jours; (2) placebo; (3) sulfasalazine à raison de 2,0 g/j. Le traitement a duré 24 semaines. Prolongation à l'insu de l'étude MN301, l'étude MN303 — d'une durée de 6 mois — a permis

une comparaison sur 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 ayant terminé les 12 mois de traitement de l'étude MN303, 146 ont été admis à l'étude MN305, prolongation à double insu des deux précédentes, d'une durée de 1 an. Les patients ont continué de recevoir du léflunomide ou de la sulfasalazine selon 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 MN302/304 — essai clinique complémentaire à l'étude US301 —, 999 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement, l'un devant recevoir du léflunomide à raison de 20 mg par jour et l'autre, 7,5 mg/sem de méthotrexate au départ, puis jusqu'à 15 mg/sem par la suite. Le traitement a duré 52 semaines. Parmi les 736 patients ayant terminé les 12 mois de traitement de l'étude MN302, 612 ont été admis à l'étude MN304, prolongation à double insu de la précédente, d'une durée de 1 an. Les patients ont continué de recevoir du léflunomide ou du méthotrexate selon 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.

Résultats d'étude

Tableau 5 – Taux de réponses selon l'ACR*

Étude et groupe de traitement	ACR20	ACR50	ACR70
Études contrôlées par placebo			
US301 (12 mois)			
Léflunomide (n = 178) †	52,2‡	34,3‡	20,2‡
Placebo (n = 118) †	26,3	7,6	4,2
Méthotrexate (n = 180) †	45,6	22,8	9,4
MN301 (6 mois)			
Léflunomide (n = 130) †	54,6‡	33,1‡	10,0§
Placebo (n = 91) †	28,6	14,3	2,2
Sulfasalazine (n = 132) †	56,8	30,3	7,6
Études contrôlées par un agent actif et non par placebo			
MN302 (12 mois)			

Léflunomide (n = 495) †	51,1	31,1	9,9
Méthotrexate (n=489) †	65,2	43,8	16,4

* Analyse en intention de traitement (ITT) avec report en aval de la dernière observation (RADO) pour les patients ayant abandonné l'étude prématurément.

† N : Nombre de patients en ITT pour lesquels les chercheurs disposaient de données suffisantes pour calculer les taux indiqués

‡ $p > 0,001$ pour le léflunomide vs le placebo

§ $p > 0,02$ pour le léflunomide vs le placebo

Tableau 6 – Variation moyenne observée dans la comparaison de l'indice de réponse selon l'ACR*

Critères	Études contrôlées par placebo						Études non contrôlées par placebo	
	US301 (12 mois)			MN301 ailleurs qu'aux É.-U. (6 mois)			MN302 ailleurs qu'aux É.-U. (12 mois)	
	Léflunomide	Méthotrexate	Placebo	Léflunomide	Sulfasalazine	Placebo	Léflunomide	Méthotrexate
N[bre] d'articulations sensibles[1]	-7,7	-6,6	-3,0	-9,7	-8,1	-4,3	-8,3	-9,7
N[bre] d'articulations enflées[1]	-5,7	-5,4	-2,9	-7,2	-6,2	-3,4	-6,8	-9,0
Évaluation globale par le patient[2]	-2,1	-1,5	0,1	-2,8	-2,6	-0,9	-2,3	-3,0
Évaluation globale par le médecin[2]	-2,8	-2,4	-1,0	-2,7	-2,5	-0,8	-2,3	-3,1
Capacité/Incapacité fonctionnelle (MHAQ/HAQ)	-0,29	-0,15	0,07	-0,50	-0,29	-0,04	-0,37	-0,44
Intensité de la douleur[2]	-2,2	-1,7	-0,5	-2,7	-2,0	-0,9	-2,1	-2,9

Vitesse de sédimentation globulaire	-6,26	-6,48	2,56	-7,48	-16,56	3,44	-10,12	-22,18
Protéine C réactive	-0,62	-0,50	0,47	-2,26	-1,19	0,16	-1,86	-2,45
Non intégrée à l'indice de réponse selon l'ACR								
Raideur matinale (min)	-101.4	-88.7	14.7	-93.0	-42.4	-6.8	-63.7	-86.6

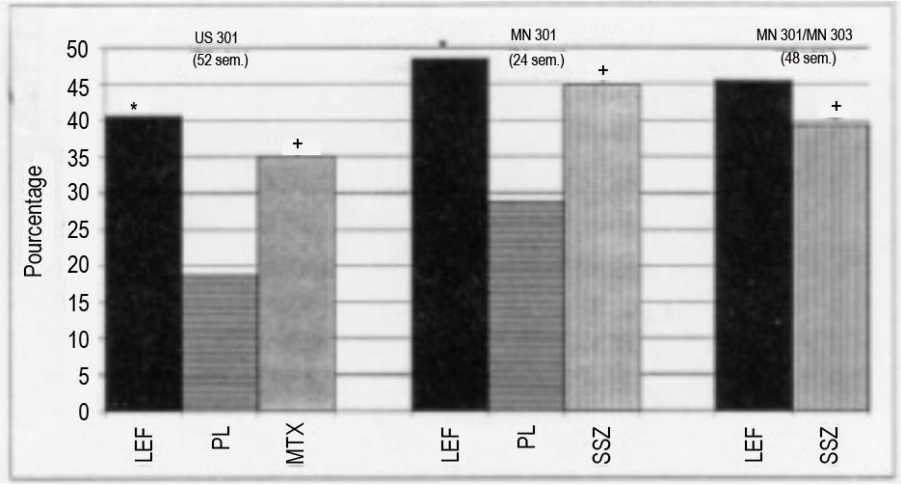
* Report en aval de la dernière observation; une variation négative indique une amélioration.

[1] Sur un total de 28 articulations.

[2] Échelle visuelle analogique : 0 = Meilleur; 10 = Pire

Taux de répondeurs selon l'ACR

Les taux de réussite selon l'ACR dans les études de base avec témoins placebos (y compris la prolongation « MN303 » de l'étude MN301) sont présentés à la figure 1. Du point de vue statistique, l'efficacité du léflunomide était significativement supérieure à celle du placebo en ce qui a trait à l'atténuation des signes et des 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 %).



* $p \leq 0{,}01$ léflunomide p/r au placebo
\+ Équivalence statistique du produit de comparaison actif et du léflunomide
LEF = léflunomide
MTX = méthotrexate
PL = placebo
SSZ = sulfasalazine

Figure 1. Taux de réussite en fin d'étude selon l'ACR, lors des études de base avec témoins placebos.

Les figures 2 et 3 présentent les taux de répondeurs au fil du temps selon l'ACR, obtenus lors des études de base avec témoins placebos. Du point de vue statistique, l'efficacité du léflunomide a été significativement supérieure à celle du placebo, quel que soit le critère considéré (ce qui comprend le taux de répondeurs selon l'ACR ainsi que 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 raideur matinale et taux de facteur rhumatoïde). Percevable dès après 1 mois, l'effet du traitement par le léflunomide s'est stabilisé après 3 à 6 mois, puis il s'est maintenu tout au long du traitement par la suite. Les taux de répondeurs au traitement par le léflunomide en fin d'étude selon l'ACR étaient constants dans les études de 6 et de 12 mois (52 à 55 %).

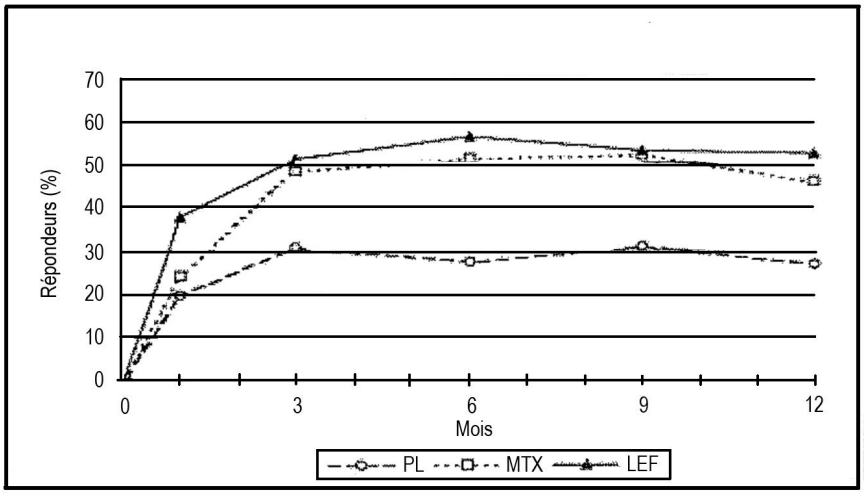


Figure 2. TEVA-LEFLUNOMIDE –Taux de répondeurs au fil du temps selon l'ACR dans l'étude US301.

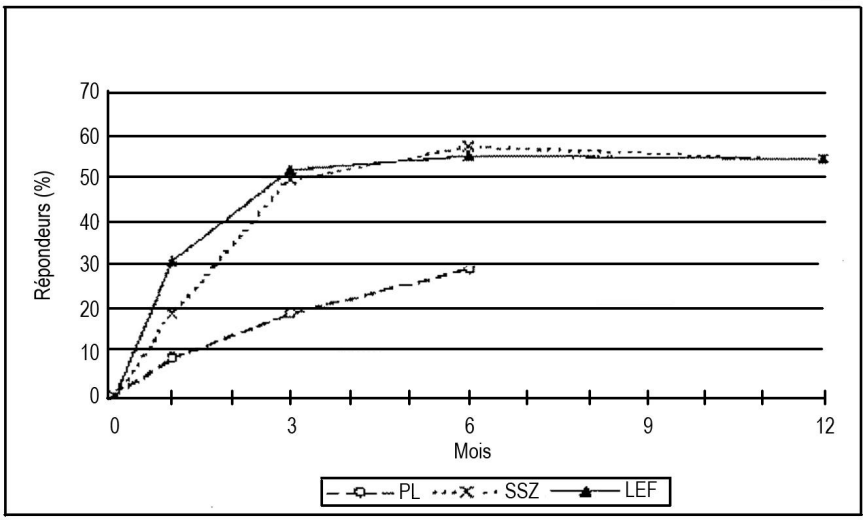


Figure 3. TEVA-LEFLUNOMIDE –Taux de répondeurs au fil du temps selon l'ACR lors des études MN301/303.

Après avoir reçu le traitement pendant 12 mois dans le cadre des premières études cliniques de base, les patients ont fait l'objet d'une évaluation après avoir reçu le traitement à double insu pendant 12 autres mois (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. Qui plus est, lors d'une étude visant à évaluer la réponse en fonction de la dose et menée avec témoins placebos auprès 402 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive, l'administration de 5 mg/jour de léflunomide s'est révélée inefficace. Par contre, à raison de 10 mg/jour et de 25 mg/jour, le léflunomide s'est montré

statistiquement supérieur au placebo. Les taux de répondeurs en fin d'étude selon l'ACR pour les doses de 10 mg et de 25 mg étaient comparables à ceux des études cliniques de base avec témoins placebos.

Résultats radiographiques

Le tableau 7 présente les résultats de l'analyse radiographique selon la méthode de Sharp pour les 2 études de base avec témoins placebos (y compris la prolongation MN303 de l'étude MN301). Du point de vue statistique, le traitement par le léflunomide était supérieur au placebo pour ce qui est de retarder la progression de la maladie, comme en témoigne la mesure du pincement articulaire et de l'érosion osseuse sur les clichés radiographiques. Le ralentissement de la progression de l'érosion osseuse obtenu par le léflunomide se mesure également au fait que le pourcentage de patients présentant une érosion évolutive était, sur le plan statistique, significativement plus faible chez les sujets ayant reçu le placebo que chez ceux ayant reçu le léflunomide (3 % p/r à12 % dans l'étude US301 et 3 % p/r à16 % dans l'étude MN301). Étant donné que nulles radiographies appariées n'étaient disponibles chez 30 % des patients, on a dû procéder à des analyses de sensibilité pour valider les résultats. Aucune corrélation n'a été observée entre les modifications radiographiques et l'évolution de l'état clinique.

Tableau 7 – Analyse des scores radiographiques selon la méthode de Sharp

	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 articulaire	Variation moyenne du score total	Variation moyenne du sous-score de l'érosion	Variation moyenne du sous-score du pincement articulaire	Variation moyenne du score total	Variation moyenne du sous-score de l'érosion	Variation moyenne du sous-score du pincement 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 ± 5,30	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

* $p \leq 0,05$ Léflunomide p/r au placebo

† $p \leq 0,05$ Léflunomide p/r au produit de comparaison actif

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

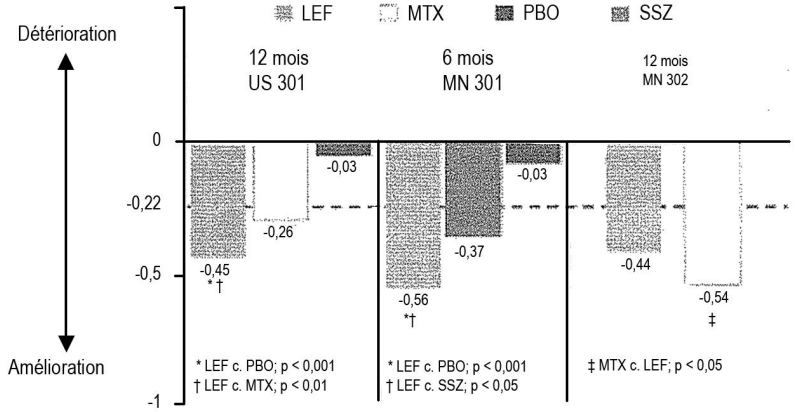
Comme l'ont démontré les études pivots avec témoins placebo, le léflunomide réduit non seulement la douleur, l'enflure articulaire et la sensibilité articulaire à la palpation, mais il permet également d'améliorer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde. Après 1 an, le traitement par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

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

Capacité fonctionnelle

Le questionnaire d'évaluation de l'état de santé (*Health Assessment Questionnaire* [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, les saisir et vaquer à ses occupations). L'indice d'incapacité HAQ (*HAQ Disability Index* [HAQ DI]) se calcule en additionnant les scores les plus bas de chacune des 8 catégories, modifiées par l'utilisation d'appareils et de dispositifs d'aide.

La figure 4 illustre la variation moyenne de l'indice d'incapacité HAQ par rapport aux valeurs de départ observées dans le cadre des études de 6 et de 12 mois menées avec témoins placebos et substance active.



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

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

L'amélioration de la capacité fonctionnelle obtenue avec le léflunomide, par rapport aux valeurs de départ, est, du point de vue statistique, significativement supérieure à celle que permet le placebo. 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 variation établi à 0,22 unité. Les deux études contrôlées par placebo ont montré que le léflunomide est systématiquement supérieur au placebo dans les 8 catégories du HAQ.

Comme l'illustre la figure 5, l'amélioration de la capacité fonctionnelle et de l'invalidité observée après 6 et 12 mois s'est maintenue pendant 2 ans. Chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant une deuxième année dans le cadre des études à double insu US301, MN301-305 et MN302-304, on a pu continuer d'observer, après 24 mois, une amélioration marquée et cliniquement significative de l'indice d'invalidité HAQ par rapport aux valeurs de

départ. Ces résultats ont été documentés dans les 3 essais, et aucune différence significative sur le plan clinique n'a été notée entre les résultats obtenus à 12 et à 24 mois.

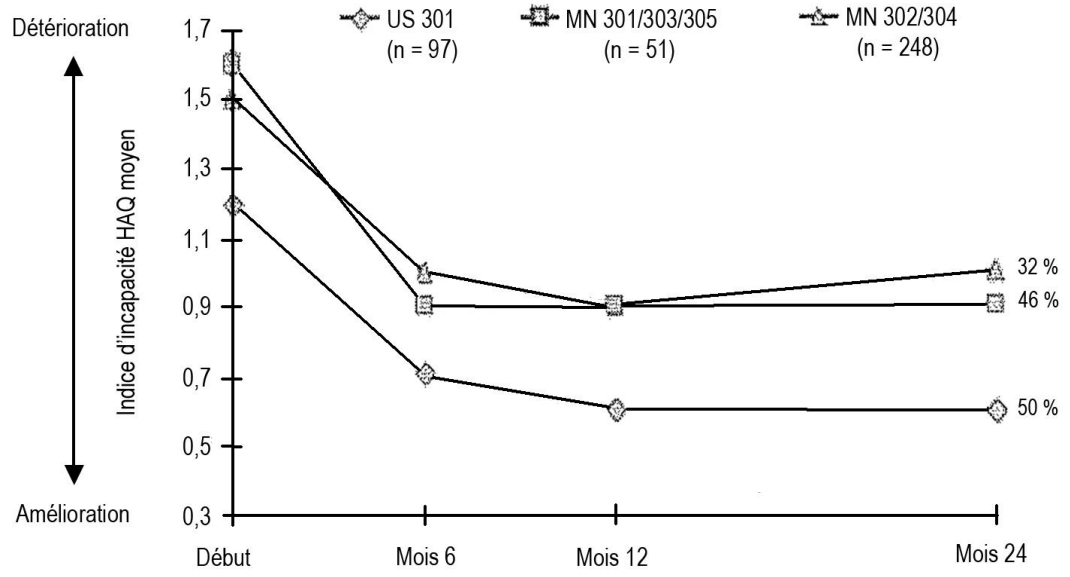


Figure 5. Variation de l'indice d'invalidité HAQ – Cohorte suivie pendant 2 ans

Le questionnaire abrégé en 36 points (*Health Outcomes Survey Short Form* 36 [SF-36]) est un outil générique qui permet d'évaluer la capacité fonctionnelle ainsi que le fonctionnement social et émotionnel. Or après 12 mois de traitement, on a observé, pour 5 des 8 échelles du questionnaire SF-36 (capacité fonctionnelle, douleur, perception de l'état de santé général, énergie et fonctionnement social), une amélioration statistiquement significative des scores des patients traités par le léflunomide dans le cadre de l'étude US301, par comparaison avec celui des patients ayant reçu le placebo. On a également noté une amélioration de la composante physique du score global et du score de productivité au travail, établi d'après 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 12e au 24e mois, comme l'illustre la figure 6.

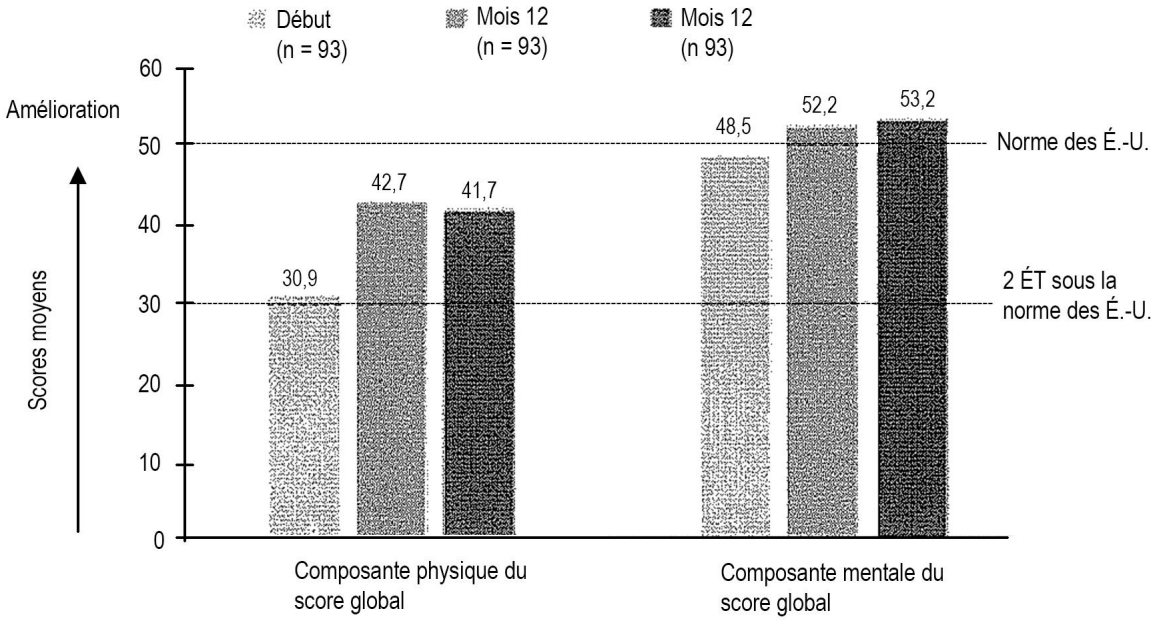


Figure 6. Variation du score obtenu au questionnaire SF-36 – Cohorte suivie pendant 2 ans.

14.3. Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de léflunomide de 20 mg — TEVA-LEFLUNOMIDE (Teva Canada Limitée) et ARAVA® (Aventis Pharma Inc.) — mesurés lors d'une étude de biodisponibilité comparative à un facteur menée en parallèle chez des femmes d'âge adulte en bonne santé à jeun ayant reçu à l'insu une dose unique (1 x 20 mg) des médicaments. Les données comparatives présentées ci-dessous sont basées sur le métabolite actif du léflunomide (A771726) et portent sur les 51 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

A771726 (métabolite du léflunomide) (1 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé[1]	Produit de référence[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	$IC_{95\ \%}$
$ASC_{0\text{-}72}$ (ng•h/mL)	106892,1 107906,5 (14 %)	113282,5 115036,5 (18 %)	94,36	86,00 – 103,54
C_{max} (ng/mL)	2050,2 2076,9 (16 %)	2189,4 2225,6 (18 %)	93,64	84,74 – 103,49
t_{max}*	3,39 (72 %)	3,60 (84 %)		

(h)				

[1] Comprimés TEVA-LEFLUNOMIDE (léflunomide) de 20 mg (Teva Canada Limitée).
[2] Comprimés ARAVA® (léflunomide) de 20 mg (Aventis Pharma Inc., Canada).
[3] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.
En raison de la longue demi-vie d'élimination de l'A771726, métabolite du léflunomide, les paramètres ASC_I et $t_{½}$ n'ont pas pu être calculés avec précision à partir des données obtenues dans cette étude.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de léflunomide de 20 mg — TEVA-LEFLUNOMIDE (Teva Canada Limitée) et ARAVA® (Aventis Pharma Inc.) — mesurés lors d'une étude de biodisponibilité comparative à un facteur menée en parallèle chez des femmes d'âge adulte en bonne santé non à jeun ayant reçu à l'insu une dose orale unique (1 x 20 mg) des médicaments. Les données comparatives présentées ci-dessous sont basées sur le métabolite actif du léflunomide (A771726) et portent sur les 49 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

A771726 (métabolite du léflunomide) (1 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé[1]	Produit de référence[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	$IC_{95\ \%}$
ASC_{0-72} (ng•h/mL)	107572,1 108761,9 (16 %)	115174,7 116709,5 (17 %)	93,4	85,42 – 102,13
C_{max} (ng/mL)	1923,1 1946,0 (16 %)	2020,0 2042,5 (16 %)	95,21	87,23 – 103,91
t_{max}* (h)	6,08 (58 %)	6,25 (58 %)		

[1] Comprimés TEVA-LEFLUNOMIDE (léflunomide) de 20 mg (Teva Canada Limitée).
[2] Comprimés ARAVA® (léflunomide) de 20 mg (Aventis Pharma Inc., Canada).
[3] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.
En raison de la longue demi-vie d'élimination de l'A771726, métabolite du léflunomide, les paramètres ASC_I et $t_{½}$ n'ont pas pu être calculés avec précision à partir des données obtenues dans cette étude.

15. Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16. Toxicologie non clinique

Toxicité aiguë

Tableau 8 – Études sur la toxicité aiguë du léflunomide et de ses métabolites

Composé à l'étude	Espèce animale	Dose (mg/kg de poids corporel) et voie d'administration	DL_{50} (mg/kg de poids corporel) – Observations
Léflunomide	Souris	200, 500 – p.o. 200, 400 – i.p.	Entre 200 et 500. **Mortalité :** Décès en moins de 24 h à 500 mg/kg. **Symptômes :** Réduction de l'activité, larmoiement, tremblements. **Anatomo-pathologie :** Légère coloration des reins d'un animal décédé.
	Rat	100, 250 – p.o.	Entre 100 et 250. **Mortalité :** Décès entre 4 et 10 jours; ¼ (100 mg/kg), ¾ (250 mg/kg). **Symptômes :** Halètement, diminution de l'activité (100 mg/kg), démarche surélevée, diminution de l'activité (250 mg/kg). **Anatomo-pathologie :** Infiltration liquidienne de l'estomac et du thorax, foie ferme de surface inégale chez les rats décédés, absence de modification chez les rats ayant survécu 3 semaines.
		200, 400 – i.p.	Entre 200 et 400. **Mortalité :** ¼ (200 mg/kg), 4/4 (400 mg/kg). DL_{50} intrapéritonéale entre 200 et 400 mg/kg. Décès entre le 2e et le 19e jours suivant l'administration. **Symptômes :** Réduction de la motilité, hérissement du pelage, démarche rampante, accroupissement (400 mg/kg). **Anatomo-pathologie :** Coloration du foie, muqueuse de l'intestin grêle rougeâtre, résidus du composé test dans l'abdomen des rats décédés. Absence de modification chez les rats ayant survécu 3 semaines.
Métabolites			

Composé à l'étude	Espèce animale	Dose (mg/kg de poids corporel) et voie d'administration	DL_{50} (mg/kg de poids corporel) – Observations
A771726	Souris	100, 200 – p.o.	Entre 100 et 200. **Mortalité :** Décès entre 6 et 8 jours après l'administration de 200 mg/kg. **Symptômes :** 200 mg/kg : Réduction de la motilité, hérissement du pelage, tremblements transitoires, démarche rampante, décubitus ventral, coloration rouge-brune des fèces, diminution du poids. **Anatomo-pathologie :** 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.
		100, 160 – i.p.	Entre 100 et 160. **Mortalité :** Un décès à 100 mg/kg. Décès 3 jours après l'administration de 160 mg/kg. **Symptômes :** 100 mg/kg : Diminution de la motilité, démarche tremblante, larmoiement, hérissement du pelage, halètement, tremblements passagers, décubitus ventral, fèces rouge-brun. 160 mg/kg : démarche rampante, respiration prononcée au niveau du flanc, diarrhée, tremblements transitoires. **Anatomo-pathologie :** Aucun changement visible à l'œil nu.
	Rat	100, 200, 500 - p.o.	Entre 100 et 200. **Mortalité :** Décès entre 3 et 5 jours après l'administration de 200 et de 500 mg/kg. **Symptômes :** Diminution de la motilité, diarrhée aux doses de 200 et 500 mg/kg. **Anatomo-pathologie :** Muqueuses gastrique et intestinale rougeâtres. Absence de modification chez les rats ayant survécu 3 semaines.

Composé à l'étude	Espèce animale	Dose (mg/kg de poids corporel) et voie d'administration	DL_{50} (mg/kg de poids corporel) – Observations
		63, 100 – i.p.	Environ 100. **Mortalité :** Décès entre le 2e et le 9e jours après l'administration de 100 mg/kg. **Symptômes :** Diarrhée, pelage froissé, démarche tremblante ou ataxique, motilité réduite, halètement et œdème de l'iris. **Anatomo-pathologie :** Animaux ayant survécu à 100 mg/kg : lobes du foie partiellement enflés, revêtement laiteux de la surface de foie, dépôts pâles de la dimension d'une tête d'épingle sur le foie. Absence de modification chez les rats décédés ou qui ont reçu 63 mg/kg.
Trifluorométhylaniline (TFMA)	Souris	400, 1000 – p.o.	Entre 400 et 1000. **Mortalité :** Décès de 1/4 des souris en moins de 24 h à 400 mg/kg et de 1/1 souris à 1000 mg/kg. **Symptômes :** Réduction de l'activité, démarche rampante, décubitus ventral, respiration accrue ou irrégulière, cyanose et nécrose profonde. Poumons brunâtre ou gris à l'autopsie des deux animaux décédés. **Anatomo-pathologie :** Absence de modification macroscopique chez les survivants.

Toxicité à long terme

Tableau 9 – Études sur la toxicité à long terme du léflunomide et de ses métabolites

Composé à l'étude	Espèce animale	Voie	Durée	Dose (mg/kg)	Observations clés
Léflunomide	Souris	p.o.	14 jours	0, 15, 30, 60, 100	Des décès sont survenus chez 1/16 et 11/16 animaux aux doses de 60 et 100 mg/kg. Des cas d'anémie, de thrombocytopénie et d'atrophie lymphoïde sont survenus aux doses de 30, 60 et 100 mg/kg/jour. Des cas d'ulcération gastro-œsophagienne, de dégénérescence et/ou d'atrophie des organes reproducteurs et d'hyperplasie ou d'hypocellularité de la moelle osseuse ont été observés chez les souris ayant reçu 60 ou 100 mg/kg/jour.
		p.o.	14 jours	30	Le comportement et l'état de santé général n'ont pas été affectés. Les taux de TFMA étaient de 200 à 350 ng/mL après 2 heures et de 70 à 170 ng/mL après 24 heures.
		p.o.	3 mois	0, 3, 10, 30	Toutes les souris ont survécu jusqu'à la date prévue de l'autopsie, sauf 1 mâle ayant reçu 3 mg/kg/jour et une femelle ayant reçu 10 mg/kg/jour. On a observé une augmentation de la masse relative et absolue de la rate chez les mâles ayant reçu 10 ou 30 mg/kg/jour et chez les femelles ayant reçu 30 mg/kg/jour. Augmentation de la masse absolue et relative du foie des souris ayant reçu 30 mg/kg/jour. Diminution de la masse absolue et relative du thymus chez les femelles ayant reçu 30 mg/kg/jour. Les souris ayant reçu 30 mg/kg/jour ont présenté une augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire splénique et de l'hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, de même qu'une augmentation de la fréquence d'atrophie des formations lymphoïdes du thymus.
	Rat	p.o.	14 jours	0, 10, 16, 25	Tous les rats ont survécu jusqu'à la date prévue de l'autopsie, sauf deux ayant reçu 25 mg/kg/jour. Les rats ayant reçu 25 mg/kg/jour ont accusé un plus faible gain pondéral que les autres et la masse de leur thymus était plus petite. Des lésions de la muqueuse gastrique ont été observées chez 1/10 rat ayant reçu 16 mg/kg et chez la plupart des animaux ayant reçu 25 mg/kg/jour.
		p.o.	3 mois	0, 5, 10, 20	Des décès sont survenus chez 2/30, 5/30 et 22/30 rats ayant reçu respectivement 3, 10 ou 20 mg/kg/jour. Le gain pondéral était plus faible chez les mâles et les femelles ayant reçu respectivement 10 et 20 mg/kg que chez les animaux témoins. La consommation de nourriture a diminué à 20 mg/kg. Les modifications des paramètres hématologiques observés à 20 mg/kg comprenaient une diminution de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération plaquettaire après 4 semaines de traitement. La numération leucocytaire était plus faible chez les rats ayant reçu 20 mg/kg, et le nombre de neutrophiles, plus élevé. Une élévation de l'AST a été observée chez les rats ayant reçu 20 mg/kg. Une augmentation de la masse du foie et des reins a été observée à 20 mg/kg, de même qu'une augmentation de la masse de la rate des femelles ayant reçu 10 ou 20 mg/kg. Les modifications histopathologiques observées chez les rats morts en cours de traitement comprenaient la nécrose du myocarde et du foie, l'œdème pulmonaire, une extravasation de sang dans l'appareil digestif et une altération de la muqueuse gastro-intestinale.
		p.o.	3 mois	0, 2, 4, 8	Profil de toxicité semblable à celui observé dans les études antérieures.
		p.o.	6 mois	0, 0,5, 1, 2, 4	Douze animaux sont décédés dans le groupe ayant reçu 4,0 mg/kg et un seul dans le groupe ayant reçu 0,5 mg/kg. Une élévation des valeurs de l'AST a été observée à la fin du traitement et de la période de récupération chez les mâles ayant reçu la dose d 4,0 mg/kg. Les manifestations suivantes ont été observée chez les 10 animaux décédés et chez les deux animaux moribonds sacrifiés ayant reçu les deux doses les plus élevées : a) déplétion marquée des cellules hématopoïétiques dans la moelle osseuse avec conservation, dans la rate, de l'érythropoïèse et absence presque totale de la thrombopoïèse; b) hémorragies dans au moins un segment de la moelle épinière, fréquentes dans les ganglions lymphatiques examinés et dans les méninges, le tractus gastro-intestinal et la paroi de la vessie des animaux individuels; c) atrophie marquée du thymus.
	Chien	p.o.	5 jours	8, 16	Une hyperémie de la muqueuse gastro-intestinale des chiens ayant reçu 16 mg/kg a été constatée à l'autopsie.

Composé à l'étude	Espèce animale	Voie	Durée	Dose (mg/kg)	Observations clés
		p.o.	3 mois	0, 4, 8, 16	Décès de 2 des 6 chiens ayant reçu 16 mg/kg/jour. Les symptômes comprenaient une pâleur transitoire des membranes muqueuses chez tous les chiens ainsi qu'une diminution de la consommation de nourriture et du poids corporel (chiens émaciés) et une hypoperfusion vasculaire rétinienne chez les animaux ayant reçu 16 mg/kg. Une diminution de la numération érythrocytaire a été notée chez une femelle ayant reçu la dose de 4 mg/kg. Une anémie avec corps de Heinz a été notée aux doses de 8 et 16 mg/kg. Une augmentation de l'azote uréique du sang, de l'AST et de la bilirubine a été observée chez les mâles ayant reçu 16 mg/kg. Augmentation de la masse du foie et hypoplasie érythroïde ont été observées à 8 et 16 mg/kg. Ulcères gastriques et/ou duodénaux, nécrose hépatique, prostate et testicules pâles ont été observés à 16 mg/kg.
		p.o.	6 mois	0, 0,8, 2,5, 8	Une perte de poids (8 mg/kg/jour) a été observée chez les chiens qui sont décédés. Opacification focale de la cornée dans tous les groupes, y compris le groupe témoin, plus prononcée à 8 mg/kg/jour; présence d'ulcère cornéen chez certains chiens. Hématopoïèse extramédullaire extrême et hémosidérose splénique, hépatique et médullaire (2,5-8 mg/kg/jour), lipopigments endogènes dans l'épithélium des tubules rénaux chez tous les animaux traités ainsi que chez les animaux témoins.
		p.o.	12 mois	0, 0,25, 0,8, 2,5	Deux animaux ayant reçu 2,5 mg/kg/jour ont présenté une sécheresse et une coloration rougeâtre de la peau ainsi qu'une alopécie. Les manifestations pathologiques et histopathologiques suivantes n'ont été observées que chez les animaux soumis à une autopsie avant la fin de l'étude : cachexie prononcée, exhémie et pâleur des muscles du squelette et des intestins. Hématopoïèse médullaire, involution marquée du thymus et déplétion lymphocytaire de la rate. Hypertrophie disséminée du diamètre des fibres des muscles du squelette et du diaphragme et infiltration de cellules mononucléées et de granulocytes éosinophiles dans la musculeuse de l'estomac, dans la région du pylore. En fait de variation des paramètres de laboratoire, mentionnons une diminution de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, la présence de corps de Heinz et de Howell-Jolly dans les érythrocytes et une augmentation du nombre de réticulocytes.
	Singe	p.o.	14 jours	20	Une faiblesse musculaire légère à modérée a été observée chez le mâle à partir du 7e jour. Une légère perte de poids a été notée chez les deux animaux, de même qu'une diminution modérée des érythrocytes et une hausse modérée des réticulocytes.
		p.o.	30 jours	0, 2, 6,3, 20	Profil de toxicité semblable à celui observé dans les études antérieures.
Métabolites					
A771726	Rat	i.v.	30 jours	0, 3,2, 8, 20	Décès de 6/30 rats à 3,2 mg/kg, de 12/30 à 8 mg/kg et de 27/30 à 20 mg/kg. La dose n'entraînant pas d'effet toxique était inférieure à 3,2 mg/kg/jour. Les symptômes observés, dont l'ampleur dépendait de la dose, comprenaient une diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture, une hypoactivité, la présence de sang dans les fèces, le décubitus ventral, un piètre état de santé général, un piètre état nutritionnel, un hérissement du pelage, une démarche surélevée et une pâleur cutanée à 20 mg/kg. En fait de variation des paramètres de laboratoire, mentionnons les variations reliées à la dose suivantes : diminution de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation du volume moyen des globules, normoblastes, polychromatophilie, corps de Heinz, corps de Howell-Jolly, réticulocytose, diminution de la numération plaquettaire et de la leucocytémie. Ont également été notées une augmentation de l'AST et de l'ALT, une chute marquée des numérations plaquettaire et leucocytaire, une hausse du temps de coagulation, une augmentation du nombre de granulocytes (8 mg/kg) et une élévation de l'urée chez les femelles ayant reçu 8 ou 20 mg/kg. Les décès intercurrents ont généralement été causés par une infection bactérienne (maladie de Tyzzer).
		i.v.	30 jours	0, 0,25, 1	Décès de 2/30 rats ayant reçu 1 mg/kg. La dose n'entraînant aucun effet était de 0,25 mg/kg/jour. Les symptômes observés chez les 2 animaux décédés comprenaient une hypoactivité, des pattes arrières traînantes, le décubitus ventral et un piètre état de santé général. Les manifestations pathologiques, observées uniquement chez les 2 animaux décédés, comprenaient une dépression grave de l'hématopoïèse associée à une hémorragie létale du cervelet chez l'un, et, chez l'autre, la maladie de Tyzzer avec changement de couleur du foie, de la moelle osseuse et de la vessie, diminution de la taille des vésicules séminales et de la prostate.
	Chien	i.v.	30 jours	0, 0,8, 2,5, 8	Aucun décès n'est survenu. Quelques animaux ont présenté les symptômes suivants : diarrhée, muqueuse buccale pâle et légère diminution du gain pondéral à 8 mg/kg. Une anémie hémolytique toxique a été observée à 8 mg/kg. Ont été observées chez 1 mâle et 2 femelles (8 mg/kg) une prolifération accrue de tissu érythropoïétique dans la moelle osseuse, une pâleur des muscles intestinaux et une coloration brunâtre du foie. Réduction du tissu adipeux médullaire chez 1 mâle.

Composé à l'étude	Espèce animale	Voie	Durée	Dose (mg/kg)	Observations clés
TFMA	Souris	p.o.	3 mois	0, 10, 32, 100	Décès de 7 animaux sur 40 à 100 mg/kg/jour. Dose maximale tolérée < 10 mg/kg/jour. Symptômes : cyanose, halètement, piètre état de santé général, flancs renfoncés, urine rougeâtre, décubitus ventral, pelage ébouriffé, diminution de l'activité, fermeture des paupières, démarche ataxique, accroupissement (100 mg/kg/jour). Diminution de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, présence de corps de Heinz, variation de la teneur des érythrocytes en hémoglobine, augmentation de la bilirubine totale, réticulocytose, thrombopénie, augmentation de la numération leucocytaire dépendantes de la dose. Augmentation du volume globulaire moyen et de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine à 32 ou 200 mg/kg/jour. Variations anatomo-pathologiques : changement de couleur et de la taille de la rate, du foie, des poumons et des ganglions lymphatiques. Augmentation de la taille de la rate en fonction de la dose. Variations histopathologiques : sidérose liée à la dose, hématopoïèse extramédullaire (dans la rate). Cellules de Kupffer dans le foie et l'épithélium des tubules rénaux.

Carcinogénicité

Tableau 10 – Études sur la carcinogénicité chez la souris et le rat

Espèce/souche N[bre], sexe par groupe	Dose (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Observations
Souris/CD-1 Groupe 1 : 50 M, 50 F Groupe 2 : 50 + 16 M, 50 + 16 F* Groupe 3 : 50 + 16 M, 50 + 16 F* Groupe 4 : 50 + 16 M, 50 + 16 F* Groupe 5 : 70 + 16 M, 70 + 16 F	 Groupe 1 : 0 mg/kg (témoin) Groupe 2 : 0 mg/kg (témoin) Groupe 3 : 1,5 mg/kg/jour Groupe 4 : 5,0 mg/kg/jour Groupe 5 : 15,0 mg/kg/jour voie p.o., sonde gastrique, étude de 2 ans	- Augmentation du nombre absolu et du pourcentage de décès chez les mâles ayant reçu 15 mg/kg/jour pendant la deuxième période de 12 mois de l'étude. - Augmentation de la fréquence de lymphomes malins chez les mâles ayant reçu 15 mg/kg/jour. - Augmentation du nombre de nématodes dans la lumière du côlon chez les mâles ayant reçu 15 mg/kg/jour. - Présence d'adénomes et de carcinomes bronchio-alvéolaires chez les femelles et les mâles traités. - 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/jour. - Augmentation marquée de la fréquence d'alopécie disséminée chez les femelles ayant reçu 15 mg/kg/jour. - Différences équivoques quant au cristallin entre les animaux traités et les animaux témoins. - Augmentation légère, mais statistiquement significative, du nombre d'érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez toutes les femelles traitées. - Diminution statistiquement significative du volume globulaire moyen chez les femelles ayant reçu 15 mg/kg/jour. - Augmentation marquée de la formation de corps de Heinz chez les femelles et les mâles ayant reçu 15 mg/kg/jour. - Diminution statistiquement significative du nombre de thrombocytes chez les mâles ayant reçu 15 mg/kg/jour. - Diminution statistiquement significative et généralement dose-dépendante de l'évolution du poids

Espèce/souche N[bre], sexe par groupe	Dose (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Observations
		corporel moyen chez les animaux ayant reçu 5 et 15 mg/kg/jour et, en fin d'étude, chez les femelles ayant reçu 1,5 mg/kg/jour.
Rat/Wistar Groupe 1 : 50 M, 50 F Groupe 2 : 50 M, 50 F Groupe 3 : 60 M, 60 F Groupe 4 : 60 M, 60 F Groupe 5 : 80 M, 80 F Groupe 6 : 80 M, 80 F	 Groupe 1 : 0 mg/kg (témoin) Groupe 2 : 0 mg/kg (témoin) Groupe 3 : 0,50 mg/kg/jour Groupe 4 : 1,25 mg/kg/jour Groupe 5 : 3,00 mg/kg/jour Groupe 6 : 6,00 mg/kg/jour voie p.o., sonde gastrique, étude de 2 ans	- Augmentation significative de la mortalité après 1 an de traitement chez les animaux ayant reçu 6 mg/kg/jour, surtout chez les mâles. - Paramètres hématologiques évoquant une toxicité médullaire chez la plupart des animaux sacrifiés après 84 semaines. - À l'autopsie, augmentation de la fréquence de la coloration rougeâtre des testicules, des épididymes et des ganglions lymphatiques, coloration blanchâtre du pancréas, coloration rouge du contenu de la vessie et ramollissement de la moelle osseuse chez les mâles ayant reçu 6 mg/kg/jour. - Manifestations moins prononcées et se limitant aux ganglions lymphatiques et à la moelle osseuse chez les femelles ayant reçu 6 mg/kg/jour. - Panmyélopathie dans la moelle osseuse, thrombocytopénie et hémorragies multifocales entraînant le décès chez les animaux ayant reçu de 3 à 6 mg/kg/jour, surtout chez les mâles. - 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/jour et baisse du nombre leucocytes dans les groupes ayant reçu 1,25 et 3 mg/kg/jour. - Absence de modification de l'histologie médullaire; absence de modification hématologique importante chez les femelles ayant survécu. - Paramètres hématologiques pathologiques (anémie, leucopénie ou leucocytose) chez les rats sacrifiés pendant l'étude (témoins et rats traités); présence de corps de Heinz et de Howell-Jolly et augmentation des normoblastes chez seulement quelques-uns des animaux ayant reçu du HWA 486. - À 6 mg/kg/jour, 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.

Mutagénicité

Des résultats négatifs ont été obtenus dans tous les tests utilisés pour évaluer le potentiel mutagène du léflunomide, qu'ils aient été menés avec ou sans activation métabolique. Il s'agit entre autres de tests de mutation ponctuelle avec *Salmonella typhimurium* et *E. coli* (test de Ames), du test *in vitro* de mutations géniques au locus de la HGPRT sur des cellules V79 du hamster chinois, du test de synthèse non programmée de l'ADN sur culture d'hépatocytes primaires de rat, du test du micronoyau *in vivo* chez la souris NMRI et du test d'aberrations chromosomiques *in vivo* dans les cellules de la moelle osseuse du hamster chinois.

En revanche, la documentation médicale indique que la TFMA (métabolite mineur du léflunomide) se révèle être mutagène lors du test de Ames, mais qu'elle ne présente aucune activité dans le test de synthèse non programmée de l'ADN (hépatocytes de rat). D'autres études ont fait ressortir le potentiel mutagène *in vitro* de la TFMA lors du test de Ames, du test de mutations géniques au locus de la HGPRT et du test *in vitro* d'aberrations chromosomiques sur des cellules V79 du hamster chinois. Aucun effet mutagène/génotoxique n'a été observé dans les deux études *in vivo* (test du micronoyau après administration par voie i.p. et test d'aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse du hamster chinois).

Toxicocinétique

Le léflunomide est bien absorbé chez la souris, le rat, le chien et l'homme, et il est rapidement transformé en A771726, métabolite actif. En effet, la conversion en A771726 était à peu près complète après premier passage du léflunomide (paroi de l'intestin et foie), et ce n'est qu'à l'occasion qu'on a observé des concentrations plasmatiques de léflunomide (la molécule mère) supérieures à la limite de détection. Étant donné qu'il n'a pas été possible de calculer l'ASC, l'exposition au léflunomide n'a pu être comparée d'une espèce à l'autre.

Comme il se lie abondamment aux protéines plasmatiques (> 98 % chez l'animal et > 99 % chez l'homme), le métabolite A771726 possède un faible volume de distribution (10,9 litres chez l'homme et 3,5 litres chez le chien). La demi-vie d'élimination plasmatique du A771726 (ou de la radioactivité totale, qui reflète presque exclusivement ce métabolite) est de 10,6 heures chez la souris, de 9 heures chez le rat, d'environ 15 à 20 heures chez le chien et de 185 heures chez l'homme. Aucun signe d'accumulation n'a été observé chez le rat ou le chien; chez l'homme, les concentrations plasmatiques à l'équilibre avoisinaient les concentrations prévues d'après les résultats obtenus avec l'administration de doses uniques. Le tableau ci-après montre une comparaison de l'ASC et de la C_{max} du A771726 chez l'animal et chez l'homme après administration de plusieurs doses par jour. Chez le rat et le chien, ces données ont été obtenues dans le cadre d'études sur la toxicité, tandis que chez l'homme, elles proviennent d'études cliniques de phase II menées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ayant reçu des doses de 5, 10 ou 25 mg. Aucune différence significative n'a été notée entre les volontaires en bonne santé et les patients relativement à ces paramètres.

Tableau 11 – Comparaison de l'ASC et de la C_{max} du A771726

Espèce	Dose (mg/jour)	ASC (µg•h/mL)	C_{max} (µg/mL), $C_{24h\ (éq)}$ chez l'homme
Homme	5	211	8,78
	10	432	17,98
	25	1512	63
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
	3	22,1	7,5
	6	39	13,1
Chien	0,25	12,8	1,04
	0,8	54,2	4,22
	2,5	221	16,1

Le tableau suivant présente la CI_{50} du A771726 sur l'activité de la DHODH et sur la prolifération cellulaire chez le rat, la souris et l'homme.

Tableau 12 – CI_{50} du A771726 sur l'activité de la DHODH et sur la prolifération cellulaire chez diverses espèces

CI_{50} sur la dihydroorotate déshydrogénase (nM)			
	Rat	**Souris**	**Homme**
A771726	16 ± 2	81 ± 12	657 ± 46
CI_{50} pour l'activité anti-prolifération (µM)			
A771726	0,14 ± 0,008	16 ± 11	46 ± 6

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Le léflunomide s'est révélé tératogène et a causé la mort d'embryons et de fœtus, sans pour autant entraîner de toxicité générale chez les procréateurs ou nuire à leur fécondité. Ces conclusions sont tirées d'études menées chez le rat et le lapin et portant sur la toxicité du léflunomide sur la reproduction et le développement.

Conclusions de l'étude sur la fécondité

- Aucun effet sur la fécondité n'a été observé chez le rat à ≤ 4 mg/kg/jour.
- Aucun effet prénatal ou postnatal n'a été observé à 0,4 mg/kg/jour.
- Des effets tératogènes ont été observés à ≥ 1,25 mg/kg/jour.

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

- Aucun effet sur la mère ou sur le développement des petits n'a été observé chez le rat à 1 mg/kg/jour.
- Aucun effet sur la mère (à ≤ 10 mg/kg/jour) ou sur le développement des petits n'a été observé chez le lapin à 1 mg/kg/jour.
- Des effets tératogènes ont été observés chez le rat à 15 mg/kg/jour et chez le lapin à 10 mg/kg/jour.

Conclusions des études périnatales et postnatales
- Aucun effet sur la mère n'a été observé chez le rat à ≤ 1,25 mg/kg/jour.
- Aucun effet sur le développement des petits n'a été observé à 0,4 mg/kg/jour.
- Des effets tératogènes ont été observés à 4 mg/kg/jour.

Conclusions de l'étude in vitro
- Le léflunomide et son métabolite majeur se sont révélés tératogènes.
- Le métabolite A771726 était deux fois plus actif que le HWA 486 (molécule mère).

Conclusion des études de toxicocinétique
- À la dose administrée, aucun lien évident entre le t_{max} et le nombre de doses administrées n'a été observé chez le lapin.
- Ce n'est qu'à la dose de 10 mg/kg (par opposition à la dose de 1 mg/kg) que l'administration de doses multiples a entraîné un effet.

Tableau 13 – Études sur la reproduction et la tératologie

Segment	Espèce/souche	Groupe initial	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)
I	Rat Wistar	32 M, 32 F (chaque groupe)	p.o.	- 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)	p.o.	- LEF 5; 10; 15; 20 ou 30 mg/kg, du 7^{e} jour au 16^{e} jour de la gestation.
	Rat Wistar	22 F gravides	p.o.	- LEF 1 ou 15 mg/kg, du 7e au 19e jour de la gestation.
	Lapin himalayen	2-11 F gravides	p.o.	- LEF 5; 10; 15; 16; 20; 25 et 30 mg/kg, du 6e au 18e jour de la gestation.
	Lapin himalayen	20 F gravides	p.o.	- LEF 0; 1 ou 10 mg/kg, du 6e au 18e jour de la gestation.

Segment	Espèce/souche	Groupe initial	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)
	Lapin himalayen*	15 F gravides (3 groupes de 5)	p.o.	- A771726 0,1 et 10 mg/kg/jour, du 6e au 17e jour de la gestation.
In vitro	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 µg/mL. - A771726 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16; 31; 62; 125 et 250 µg/mL.
III	Rat Wistar	20 F	p.o.	- LEF 0; 0,4; 1,25 ou 4 mg/kg, du 7e jour après l'accouplement au 21e jour après l'accouchement.

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

Pharmacologie détaillée

Pharmacologie animale

Modèles d'auto-immunité

Chez le rat, le léflunomide a prévenu les symptômes d'arthrite induite de manière dépendante de la dose, la dose efficace médiane (DE_{50}) étant à cet effet de 1 à 4,5 mg/kg/jour. L'administration de léflunomide à des rats 12 jours avant l'induction de la maladie a fait disparaître les signes radiologiques détectables de modifications de la structure osseuse et des tissus périarticulaires, bienfait qui s'est fait sentir jusqu'à 79 jours durant. Chez la souris cependant, il a fallu tripler ou presque la dose pour obtenir le même effet. Chez le rat atteint d'arthrite mono-articulaire induite par antigène, l'administration de léflunomide (10 mg/kg/jour, p.o.) au cours de la phase effectrice a produit une inhibition significative de l'inflammation de type hypersensibilité retardée.

Le léflunomide a réduit la survenue de lésions secondaires chroniques dans la polyarthrite à adjuvant induite par des mécanismes immunopathologiques, se comparant ainsi aux agents immunodépresseurs. Chez le rat atteint d'encéphalomyélite allergique à médiation lymphocytaire (lymphocytes T) — un état dont les caractéristiques sont semblables à celles de la sclérose en plaques —, le léflunomide et le A771726 se sont avérés efficaces à la dose de 10 mg/kg/jour administrée p.o. pendant 17 jours. Chez le rat atteint de néphrite tubulo-interstitielle — maladie dont les caractéristiques sont semblables à celles des troubles auto-

immuns du rein —, le léflunomide s'est avéré efficace aux doses de 5 à 10 mg/jour, administrées p.o. pendant 13 jours.

Le léflunomide s'est montré efficace dans plusieurs études pour prévenir, mais aussi pour traiter les troubles auto-immuns, réduisant la formation d'anticorps et améliorant le taux de survie même longtemps après que le traitement eut cessé. Chez les rats à qui il a été administré en cours de développement d'arthrite induite par le collagène, le léflunomide (10 mg/kg/jour, p.o.) a produit une inhibition significative de l'œdème et des lésions de la patte, de la réponse à la phase aiguë, des anticorps anti-collagène, du phénomène d'Arthus et de l'inflammation de type hypersensibilité retardée.

L'administration de léflunomide (10-30 mg/kg/jour, p.o.) 17 jours après la baisse de la protéinurie consécutive à l'injection de cellules lymphoïdes parentérales a entraîné une diminution du dépôt de complexes immuns ainsi qu'une réduction de l'indice de réaction du greffon contre l'hôte évaluée 10 semaines après l'induction. Le léflunomide a en outre normalisé la réponse des lymphocytes spléniques à la stimulation mitogène, réponse qui est moins marquée chez les animaux malades.

Modèles d'immunomodulation

Les études sur l'immunomodulation comprenaient des études sur la cytotoxicité à médiation cellulaire (réponse des lymphocytes T à un antigène), sur la greffe de peau et sur l'hypersensibilité de type 1. Le léflunomide a inhibé la cytotoxicité à médiation cellulaire. Chez la souris, le léflunomide (50 mg/kg, p.o. ou i.p.) a prévenu la génération et la prolifération de lymphocytes T cytotoxiques induits par un antigène, mais le A771726 n'a pas entravé directement la cytotoxicité NK des cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) humaines contre les cellules cibles K-562. Chez la souris, le léflunomide (12,5 mg/kg/jour, p.o.; 25 à 100 mg/kg/jour, i.p.) et le A771726 (10-20 mg/kg/jour, p.o.; 10 mg/kg/jour, i.p.) ont inhibé la réponse des lymphocytes B dépendante et indépendante des lymphocytes T. Le A77 7126 a inhibé la prolifération des lymphocytes B et la sécrétion des IgM, probablement en supprimant l'expansion des cellules sécrétrices d'anticorps ou en inhibant la différenciation ou la sécrétion des lymphocytes B. Le léflunomide a modifié le système immunitaire en déprimant l'activité des lymphocytes, en particulier des lymphocytes B. Ces agents déprimment donc non seulement la réponse immunitaire à médiation humorale, mais également la réponse à médiation cellulaire.

Mécanismes à l'origine des effets anti-auto-immuns et immunomodulatoires

L'activité antiproliférative du léflunomide a été démontrée *in vitro* sur des lymphocytes de souris, de rat, de singe et d'être humain, non stimulés, ou stimulés à l'aide de divers agents mitogènes vis-à-vis des lymphocytes B et T. Cette activité a également été observée dans des lignées cellulaires murine et humaine transformées, mais non stimulées, ainsi que dans la réaction de divers lymphocytes murins en présence de cellules spléniques allogènes. Chez le rat, la concentration inhibitrice médiane (CI_{50}) est < 1,0 mM, mais elle s'élève jusqu'à 10,0 mM chez la souris et chez l'homme, les cellules provenant de ces deux espèces étant moins sensibles.

Le A771726 a, chez plusieurs espèces, inhibé de manière dépendante de la dose la prolifération de splénocytes, de thymocytes, de lymphocytes et de cellules mononucléées du sang périphérique stimulées par divers agents mitogènes et interleukines. Le A771726 a inhibé l'expression des récepteurs de l'interleukine-2 (IL-2) et celle des récepteurs de l'antigène nucléaire Ki-67 et de l'antigène nucléaire des cellules prolifératives des cellules mononucléées du sang périphérique humain. Ces protéines nucléaires sont toutes deux associées à la progression du cycle cellulaire.

Le A771726 a inhibé l'activation des lymphocytes en aval du signal initial déclencheur dans les cellules spléniques de rongeurs, les cellules mononucléées du sang périphérique humain et dans plusieurs autres lignées cellulaires. Le A771726 possède une cinétique semblable à celle du brequinar et de la rapamycine (deux agents immunodépresseurs) relativement à l'inhibition de la prolifération cellulaire. Toutefois, le mécanisme d'inhibition de la progression du cycle cellulaire ne comprend pas la synthèse protéique générale.

Un fait important relativement aux effets du A771726 sur le cycle cellulaire, c'est que ce composé est un inhibiteur de la biosynthèse *de novo* des pyrimidines. Le A771726 inhibe la dihydroorotate déshydrogénase (DHOHD), enzyme mitochondriale qui catalyse la conversion du dihydroorotate (DHO) en orotate, quatrième étape dans la biosynthèse *de novo* des bases pyrimidiques que sont l'uridine et la cytidine. Or les bases pyrimidiques sont essentielles au fonctionnement normal des cellules immunitaires. Les observations ci-après dans les systèmes murins prouvent que les effets antiprolifératifs du A771726 sont dus à l'inhibition de la synthèse des pyrimidines.

- En présence d'uridine, le A771726 ne bloque pas la prolifération cellulaire induite par un agent mitogène, ce qui n'est pas le cas en l'absence d'uridine.
- Il existe une relation qualitative entre l'affinité de divers analogues du A771726 envers les récepteurs et l'inhibition de la DHOHD et l'inhibition de l'hypersensibilité retardée.
- L'uridine contrecarre l'inhibition de la réaction du greffon contre l'hôte.

La CI_{50} du A771726 en ce qui a trait à la DHODH du rat et à la DHODH humaine recombinante est de 1 nM et de 19 nM respectivement. Quant à l'inhibition produite par le léflunomide, elle est relativement faible, la CI_{50} envers la DHODH du rat et la DHODH humaine recombinante étant respectivement de 98 et de 6,3 nM.

L'induction de l'arrêt du cycle cellulaire à la frontière des phases G_1 et S dans les lymphocytes T traités *in vitro* par le A77 7126 procède de l'inhibition de la DHODH et de la déplétion consécutive des pyrimidines, ce qui active les voies des protéines p53 et $p21^{WAF-1}$.

Les valeurs de CI_{50} pour l'inhibition de la DHODH du rat, de la souris et de l'homme (16 ± 2 nM, 81 ± 12 nM et 657 ± 46 nm) correspondent dans le même ordre aux valeurs pour l'inhibition de la prolifération cellulaire (0,14 ± 0,08 µM, 16 ± 11 µM et 46 ± 6 µM).

Étude sur l'inflammation

Le léflunomide (1-25 mg/kg) a eu une activité anti-inflammatoire semblable à celle des AINS dans plusieurs modèles animaux d'inflammation, y compris dans celui de l'érythème induit par les UV chez le cobaye, de l'œdème de la patte induit par la carraghénine et de la formation de granulomes en réponse à l'implantation de boulettes de coton chez le rat. L'efficacité du léflunomide était dépendante de la dose et du moment de l'application. De plus, cet agent a également été efficace chez les rats ayant subi une surrénalectomie 3 jours avant le traitement, ce qui indique qu'il n'agit pas par stimulation de la libération de corticostéroïdes endogènes. Plusieurs études indiquent que le A771726 réduit l'œdème auriculaire induit par l'acide arachidonique chez la souris. L'application topique de léflunomide n'a toutefois pas été efficace.

Les effets du léflunomide et du A771726 sur l'agrégation plaquettaire sont faibles et variables. Les enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique, c'est-à-dire la phosphorylase A2, la 5-lipoxygénase et la LTB4-hydrolase ne sont donc pas des cibles du A771726.

L'adhésion des leucocytes à l'endothélium, aux membranes basales et à d'autres surfaces est un phénomène que l'on observe dans l'inflammation. Or le A771726 a inhibé ce type d'adhésion dans plusieurs études, entre autres l'adhésion *in vivo* des leucocytes à l'endothélium des veinules mésentériques du rat, induite par le FMLP (f-Met-Leu-Phe), l'agrégation des mononucléaires du sang périphérique et des mononucléaires dérivés de la rate chez des souris atteints de diabète auto-immun expérimental et l'adhésion homotypique, spontanée ou induite par un ester du phorbol, de mononucléaires du sang périphérique et de mononucléaires issus du liquide synovial de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Pharmacologie axée sur l'innocuité

L'administration de léflunomide (1-100 mg/kg) par voie intraduodénale à des chiens n'a pas altéré les paramètres cardiovasculaires. Bien que le léflunomide s'apparente quelque peu aux anilines et aux anilides — composés qui entraînent une méthémoglobinémie —, cet agent n'a pas perturbé la production de méthémoglobine par le sang entier humain (*in vitro)* en concentrations allant de 37 à 370 nM.

Les effets du léflunomide sur le tractus gastro-intestinal ont été étudiés chez le rat. L'administration aiguë de léflunomide à des rats à jeun a ainsi permis d'observer une dose ulcéreuse médiane (DU_{50}) de 33 mg/kg. Dans les mêmes conditions, la DU_{50} du naproxène est de 19 mg/kg et celle de la phénylbutazone, de 53 mg/kg. Chez des rats nourris ayant reçu du léflunomide par voie sous-cutanée pendant 4 jours, la DU_{50} observée a été d'environ 70 mg/kg.

L'administration de 20 mg/kg de léflunomide par voie orale à des singes capucins a entraîné une augmentation marquée de l'excrétion d'acide urique, mais, par rapport à ce qui a été observé chez les animaux n'ayant reçu que l'excipient, elle n'a pas modifié l'excrétion d'urine et des électrolytes.

Dans une série d'études menées chez le rat et la souris, l'administration de léflunomide (10-100 mg/kg) n'a soit eu aucun effet, soit affecté que légèrement le comportement général, le système nerveux central et le système nerveux autonome.

Les effets du léflunomide sur les paramètres de la fonction respiratoire du chien ont été évalués chez des animaux anesthésiés au pentobarbital administré par voie intraduodénale aux doses de 1, 10 et 100 mg/kg. Chez le cobaye anesthésié, les effets bronchospasmolytiques du léflunomide (4-15 mg/kg) étaient spécifiques de la bradykinine, mais non de l'acétylcholine, de l'histamine ou de la sérotonine.

Administré par voie orale aux doses de 10, 20 et 40 mg/kg, le léflunomide n'a eu aucun effet antagoniste sur le ptosis induit par la réserpine ou la tétrabénazine.

L'inhibition *ex vivo* de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène a été évaluée chez le lapin par l'administration de doses orales de 5, 10, 15, 20 et 25 mg/kg. Ces doses ont produit une inhibition légère ou modérée de l'agrégation plaquettaire.

Interactions médicamenteuses

On n'a pas observé, par rapport aux animaux n'ayant reçu que de l'indométacine, d'augmentation significative de la fréquence d'érosions ou d'ulcères gastro-intestinaux chez les rats ayant reçu, deux fois par jour pendant 4 jours durant, du léflunomide (0,1-3,0 mg/kg/jour, p.o.) en association avec de l'indométacine (4,25 mg/kg/jour, p.o.).

Dans une étude menée chez le rat sur le pouvoir salidiurétique et diurétique d'agents traditionnels, du léflunomide a été administré par voie orale à cet animal aux doses de 5, 10 et 20 mg/kg, seul, puis avec de l'hydrochlorothiazide (HCT), à raison de 50 mg/kg, et enfin avec du furosémide, à raison de 25 et 50 mg/kg. La phénylbutazone, administrée à raison de 20, 50 et 100 mg/kg, a été employée comme agent de référence.

Le léflunomide a eu un léger effet diurétique chez les rats ayant reçu une surcharge de soluté physiologique par voie orale, mais il n'a pas eu grand effet sur la diurèse induite par l'HCT ou le furosémide. La phénylbutazone a, quant à elle, réduit de manière importante la diurèse produite par l'HCT et le furosémide. Le léflunomide a produit une légère diminution de l'excrétion du sodium et des chlorures, mais non du potassium; il n'a eu en outre aucun effet additionnel sur l'activité de l'HCT ou du furosémide. Le léflunomide n'a pas induit d'activité diurétique significative chez les rats ayant reçu une surcharge de soluté physiologique par voie intrapéritonéale, et il n'a grandement affecté grandement non plus celle produite par l'HCT ou le furosémide. Le léflunomide n'a pas eu à lui seul d'effet diurétique chez les rats n'ayant pas reçu de charge sodée, mais il a eu tendance à diminuer celui de l'HCT et à réduire légèrement celui du furosémide. Le léflunomide n'a pas perturbé l'excrétion des ions seul ou en association avec l'HCT, mais il a augmenté l'excrétion des ions induite par le furosémide. La phénylbutazone a augmenté l'activité diurétique de l'HCT et du furosémide.

17. Monographie ayant servi de référence

1. ARAVA® (comprimés, 10 mg et 20 mg), Numéro de contrôle : 302223, Monographie de produit, sanofi-aventis Canada Inc. (2026-02-19).

Renseignements sur le médicament, à l'intention des patients

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-LEFLUNOMIDE

Comprimés de léflunomide

Les présents renseignements sur le médicament ont été écrits à l'intention de la personne appelée à prendre **TEVA-LEFLUNOMIDE**.
Il peut s'agir de vous-même ou d'une personne dont vous prenez soin. Veuillez lire ces renseignements attentivement. Conservez-les au cas où vous auriez besoin de les relire.

Comme il ne s'agit que d'un résumé, vous n'y trouverez pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Si vous avez d'autres questions au sujet de **TEVA-LEFLUNOMIDE** ou désirez obtenir plus d'information, communiquez avec un professionnel de la santé.

Indication de TEVA-LEFLUNOMIDE

TEVA-LEFLUNOMIDE est utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active chez l'adulte. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie du système immunitaire qui provoque de l'inflammation dans les articulations.

Mode d'action de TEVA-LEFLUNOMIDE

TEVA-LEFLUNOMIDE contient un ingrédient médicinal, le léflunomide, lequel appartient à un groupe de médicaments appelés *immunodépresseurs*. En cas de polyarthrite rhumatoïde, le système immunitaire produit une substance chimique qui provoque de l'inflammation, d'où la douleur, la raideur et l'enflure autour des articulations. TEVA-LEFLUNOMIDE agit en diminuant la capacité du corps à produire la substance chimique responsable de l'inflammation, ce qui aide à maîtriser les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde.

Ingrédients de TEVA-LEFLUNOMIDE

Ingrédient médicinal : Léflunomide

Ingrédients non médicinaux : Amidon prégélifié, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, lactose monohydraté impalpable, polyéthylène glycol, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc. Les comprimés de 10 mg contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : polydextrose et citrate de triéthyle. Les comprimés de 20 mg contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : oxyde de fer jaune et polysorbate 80.

TEVA-LEFLUNOMIDE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés pelliculés de 10 mg et de 20 mg.

Vous ne devez pas prendre TEVA-LEFLUNOMIDE si :

- vous êtes enceinte, croyez l'être ou pourriez le devenir, mais que vous n'utilisez pas une méthode contraceptive fiable. Vous devrez passer un test de grossesse avant de commencer à prendre TEVA-LEFLUNOMIDE, afin d'écarter tout risque de grossesse.
- vous allaitez;
- vous avez une maladie du foie;
- vous êtes allergique ou avez déjà fait une réaction allergique au léflunomide, au tériflunomide ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de ce médicament, surtout si vous avez eu une réaction cutanée grave comme une éruption cutanée, une desquamation de la peau ou la formation de cloques;
- vous avez une maladie qui a des répercussions sur votre système immunitaire (p. ex. le sida);
- vous avez des problèmes de moelle osseuse ou si la quantité de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes dans votre sang a beaucoup baissé;
- vous souffrez d'une infection grave;
- vous êtes atteint d'une maladie rénale modérée ou grave;
- la quantité de protéines dans votre sang est beaucoup trop basse (hypoprotéinémie);
- vous avez moins de 18 ans.

Avant de prendre TEVA-LEFLUNOMIDE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez, ou avez déjà eu, une maladie cardiaque ou des problèmes de valves cardiaques;
- un caillot sanguin est coincé dans vos poumons, si cela vous est déjà arrivé (thromboembolie pulmonaire), ou encore si vous avez ou avez déjà eu des troubles pulmonaires (pneumopathie interstitielle);
- vous avez déjà eu la tuberculose. Si c'est le cas, votre professionnel de la santé vous surveillera, afin de s'assurer que cette maladie ne se manifeste pas de nouveau.
- vous êtes sur le point de subir une chirurgie lourde ou en avez déjà subi une, ou si vous avez une plaie qui n'a pas encore guéri après une chirurgie, car TEVA-LEFLUNOMIDE peut affecter la guérison de ces plaies.

Autres mises en garde pertinentes

Procédures d'élimination

Il se peut que des effets secondaires graves se produisent et persistent même après l'interruption du traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE, auquel cas votre professionnel de la santé pourrait vouloir éliminer TEVA-LEFLUNOMIDE de votre organisme en appliquant une procédure d'élimination. Il est également possible que votre professionnel de la santé ait recours à cette procédure s'il remplace TEVA-LEFLUNOMIDE par un autre médicament utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde (p. ex. un antirhumatismal modificateur de la maladie) ou si vous devez prochainement subir une intervention chirurgicale, car TEVA-LEFLUNOMIDE peut rester longtemps dans votre organisme après que vous aurez cessé de le prendre.

Problèmes gastriques et intestinaux (gastro-intestinaux)
La prise de TEVA-LEFLUNOMIDE peut provoquer des effets secondaires de nature gastro-intestinale, dont certains peuvent être graves ou mortels. Si vous présentez une diarrhée chronique ou une perte de poids inexpliquée, mentionnez-le à votre professionnel de la santé, car il pourrait alors vous faire passer des tests supplémentaires pour vérifier si vous faites une colite.

Problèmes neurologiques
La prise de TEVA-LEFLUNOMIDE peut nuire aux nerfs de vos bras et de vos jambes. Si vous éprouvez des engourdissements, des picotements ou une sensation de brûlure dans les bras et les pieds, une faiblesse musculaire ou d'autres sensations anormales, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. Vous pourriez être particulièrement sujet à des problèmes neurologiques si :

- vous avez plus de 60 ans;
- vous prenez des médicaments neurotoxiques;
- vous faites du diabète.

Problèmes pulmonaires
La prise de TEVA-LEFLUNOMIDE peut provoquer des maladies qui entraînent de l'inflammation ou la formation de tissu cicatriciel dans les poumons (pneumopathie interstitielle). La pneumopathie interstitielle est une maladie parfois mortelle. Si vous éprouvez le moindre effet secondaire, parlez-en à votre professionnel de la santé. Voir « Effets secondaires possible de TEVA-LEFLUNOMIDE ». Vous risquez davantage de contracter une pneumopathie interstitielle si :

- vous avez une maladie qui touche les poumons ou une autre partie de l'appareil respiratoire;
- vous prenez, ou avez déjà pris, des médicaments susceptibles de provoquer une pneumopathie interstitielle (p. ex. un antirhumatismal modificateur de la maladie).

Problèmes cutanés
Le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE peut causer des réactions cutanées graves. Si vous éprouvez le moindre symptôme lié à une telle réaction, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement. Parmi les réactions cutanées graves, on trouve les suivantes :

- Syndrome de Stevens-Johnson;

- Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse;
- Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux);
- Ulcères cutanés.

Réactions immunitaires graves :
Le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE peut causer des réactions immunitaires graves. La lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH), y compris le syndrome d'activation des macrophages (SAM), est une réaction immunitaire grave qui peut mettre la vie en danger. La LH/le SAM peut survenir à la suite d'un syndrome DRESS ou de façon indépendante. Les symptômes peuvent comprendre une forte fièvre prolongée, une fatigue extrême ou une enflure des ganglions. Si vous présentez ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Un traitement précoce est important et peut vous aider à aller mieux.

Consultez la section « Effets secondaires possible de TEVA-LEFLUNOMIDE » pour obtenir plus de renseignements. Votre professionnel de la santé pourrait décider de mettre fin à votre traitement et avoir recours à une procédure d'élimination.

Grossesse et allaitement

Femmes
- Si vous êtes enceinte, croyez l'être ou êtes en mesure de le devenir, vous vous exposez à des risques particuliers dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Si vous êtes enceinte, ou si vous pensez l'être, vous ne devez pas prendre TEVA-LEFLUNOMIDE, car ce médicament pourrait nuire à l'enfant à naître et entraîner des malformations graves.
- N'allaitez pas pendant votre traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE.
- Si vous êtes en mesure de devenir enceinte :
  - Votre professionnel de la santé vous fera passer un test de grossesse avant que vous ne commenciez à prendre TEVA-LEFLUNOMIDE, afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte.
  - Vous devrez utiliser une méthode contraceptive fiable pendant toute la durée de votre traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelles méthodes contraceptives s'offrent à vous.
- Si vous désirez avoir un enfant après avoir cessé de prendre TEVA-LEFLUNOMIDE, informez-en votre professionnel de la santé, car il faudra d'abord éliminer TEVA-LEFLUNOMIDE de votre organisme.
  - Lorsque vous cessez de prendre TEVA-LEFLUNOMIDE, vous devez attendre 2 ans avant d'essayer de devenir enceinte.

- Toutefois, un médicament permettant d'éliminer TEVA-LEFLUNOMIDE plus vite de votre organisme pourrait permettre d'écourter cette période à quelques semaines seulement.
- Si vous utilisez un contraceptif oral (la « pilule »), vous devez en informer votre médecin, car le médicament utilisé pour accélérer l'élimination de TEVA-LEFLUNOMIDE peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. Par conséquent, vous devrez peut-être utiliser une autre méthode de contraception pendant cette période.
- Il faudra faire 2 prises de sang à 2 semaines d'intervalle pour confirmer que le taux de TEVA-LEFLUNOMIDE dans votre organisme est assez faible pour vous permettre de devenir enceinte.

- Si vous prenez TEVA-LEFLUNOMIDE en ce moment, ou si vous en avez pris au cours des 2 dernières années et que vous croyez être enceinte, informez-en votre professionnel de la santé **immédiatement**.
  - Vous devrez passer un test de grossesse dès le premier jour de retard de vos règles et, si le résultat est positif, vous devrez discuter avec votre professionnel de la santé des risques que peut avoir TEVA-LEFLUNOMIDE pour l'enfant à naître.
  - Votre professionnel de la santé pourrait vous proposer de commencer tout de suite à prendre un autre médicament qui permet d'éliminer TEVA-LEFLUNOMIDE plus vite de votre organisme, afin de diminuer les risques pour votre bébé.

Hommes

- Vous devez éviter de concevoir un enfant pendant votre traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE et pendant les 2 années suivant la fin de celui-ci, car ce médicament pourrait nuire à l'enfant à naître et provoquer chez lui des malformations graves.
- Pendant toute la durée de votre traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE, vous devrez utiliser une méthode contraceptive fiable chaque fois que vous aurez des rapports sexuels avec une femme enceinte ou une femme qui pourrait l'être ou serait susceptible de le devenir. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelles méthodes contraceptives s'offrent à vous.
- Si vous désirez concevoir un enfant :
  - Pendant votre traitement : votre professionnel de la santé pourra mettre fin à votre traitement et vous conseiller de prendre un médicament particulier qui permettra d'éliminer TEVA-LEFLUNOMIDE plus vite de votre organisme.
  - Après votre traitement : il est important, avant la conception, d'en informer votre professionnel de la santé. Vous devez attendre 2 ans avant de tenter de concevoir un enfant. Toutefois, il est possible de raccourcir cette période d'attente en prenant un autre médicament qui permettra d'éliminer TEVA-LEFLUNOMIDE de votre organisme.
  - Il faudra faire 2 prises de sang pour confirmer que TEVA-LEFLUNOMIDE a été éliminé de votre organisme, et vous devrez ensuite attendre encore 3 mois avant d'essayer de concevoir un enfant.

- Si vous prenez TEVA-LEFLUNOMIDE en ce moment, ou si vous en avez pris au cours des 2 dernières années et que votre partenaire devient enceinte ou croit l'être, vous devez en informer tout de suite votre professionnel de la santé.

Examens physiques et analyses : Vous devrez voir votre professionnel de la santé périodiquement avant et pendant votre traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE pour qu'il puisse :

- vérifier le fonctionnement de votre foie, car TEVA-LEFLUNOMIDE peut nuire à cet organe;
- vérifier l'état de vos poumons. Le traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE peut causer des zones de croissance anormale sur vos poumons. Cette affection peut ne pas causer de symptômes et peut être diagnostiquée par votre professionnel de la santé au moyen d'examens d'imagerie;
- vérifier votre tension artérielle;
- effectuer des analyses de sang afin de surveiller le taux des diverses cellules sanguines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-LEFLUNOMIDE :

- le charbon activé
- la cholestyramine
- la cimétidine (traitement de l'acidité gastrique)
- la duloxétine (antidépresseur)
- certains antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), comme les sels d'or (pris par voie orale ou injectés dans un muscle), la pénicillamine, le méthotrexate et l'azathioprine
- la phénytoïne
- le tériflunomide
- la théophylline (traitement de l'asthme)
- la tizanidine (relaxant musculaire)
- la warfarine
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète, tels que : répaglinide, pioglitazone, rosiglitazone, natéglinide ou tolbutamide
- les contraceptifs oraux
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections, tels que : antipaludéens (médicaments contre la malaria), céfaclor, ciprofloxacine, pénicilline G, rifampine, rifampicine, zidovudine
- les médicaments utilisés pour abaisser le cholestérol sanguin, tels que : rosuvastatine, atorvastatine, simvastatine, pravastatine
- les anti-inflammatoires, tels que : indométacine, kétoprofène, sulfasalazine

- les diurétiques (médicaments qui font uriner), tels que : furosémide
- certains médicaments contre le cancer, tels que : paclitaxel, méthotrexate, topotécan, daunorubicine, doxorubicine
- Les médicaments utilisés pour le soulagement de la douleur ou de l'inflammation, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou la cortisone, peuvent être pris en concomitance avec TEVA-LEFLUNOMIDE, mais votre médecin vous donnera des instructions particulières concernant ces agents.

Ce qu'il faut éviter pendant votre traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE

- Il est déconseillé de boire de l'alcool pendant un traitement par TEVA-LEFLUNOMIDE.
- Vous ne devez recevoir aucun type de vaccin à virus vivant pendant que vous prenez TEVA-LEFLUNOMIDE ou dans les 6 mois qui suivent la fin du traitement. Vérifiez donc à l'avance auprès de la clinique si vous devez être vacciné.

Utilisation de TEVA-LEFLUNOMIDE

- Prenez toujours TEVA-LEFLUNOMIDE en respectant à la lettre les instructions de votre professionnel de la santé. Consultez-le si vous avez le moindre doute.
- Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau ou un autre liquide.
- Prenez TEVA-LEFLUNOMIDE avec ou sans nourriture et à la même heure chaque jour.

Dose habituelle

Dose d'attaque recommandée : 100 mg une fois par jour pendant les 3 premiers jours**.**

Dose d'entretien : 20 mg une fois par jour. La dose peut être abaissée à 10 mg une fois par jour en fonction des effets secondaires ressentis. Le traitement peut également être interrompu temporairement si vous devez subir une intervention chirurgicale.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-LEFLUNOMIDE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, ou contactez Santé Canada au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose de TEVA-LEFLUNOMIDE, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, si l'heure de la prochaine approche, laissez tomber la dose oubliée et prenez simplement la suivante selon votre horaire habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée.

Effets secondaires possibles de TEVA-LEFLUNOMIDE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-LEFLUNOMIDE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé :

- Maux de ventre ou de dos
- Sensations anormales sur la peau, comme des fourmillements
- Toux, mal de gorge, congestion du nez ou des sinus
- Diarrhée
- Sécheresse ou démangeaisons de la peau
- Eczéma
- Mal de tête
- Perte de cheveux plus marquée
- Douleur ou inflammation articulaires
- Crampes dans les jambes
- Nausées (mal de cœur)
- Vomissements
- Perte de poids (habituellement légère)
- Faiblesse
- Plaies qui tardent à cicatriser

TEVA-TERIFLUNOMIDE peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses sanguines au cours de votre traitement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence/Effet secondaire/ Symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence**
	Dans les cas graves seulement	**Dans tous les cas**	
Fréquent			
Hypertension (« haute pression ») : Essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur ou pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, bleuissement des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques		**√**	

Problèmes digestifs : Diarrhée, vomissements, déshydratation, constipation, flatulence, perte de poids importante (anorexie), présence de sang dans les selles, présence de sang dans les vomissures, selles noires goudronneuses		**√**	
Perte d'appétit	**√**		
Plaies ou ulcères dans la bouche : Apparition de lésions rondes, jaunes, blanches ou grises en leur centre et bordées de rouge, qui causent des difficultés pour boire et manger; fièvre		**√**	
Tendons douloureux et enflés	**√**		
Éruption cutanée : Cloques douloureuses, éruption cutanée rougeâtre étendue et desquamation de la peau			**√**
Peu fréquent			
Problèmes sanguins (faible nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes) **:** Essoufflement, faiblesse, infections fréquentes, feux sauvages, peau pâle, fréquence cardiaque rapide, fatigue, fièvre, tendance aux contusions, saignements abondants ou persistant plus longtemps que d'habitude en cas de blessure		**√**	
Troubles des yeux : Œil paresseux, baisse de la vision, infection oculaire, cataracte, conjonctivite à bacille de Weeks (conjonctive d'aspect rosé)		**√**	
Infection des voies urinaires (infection de l'appareil urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) **:** Douleur ou sensation de brûlure à la miction, mictions fréquentes, présence de sang dans les urines, douleur		**√**	

pelvienne, urines dégageant une forte odeur, urines troubles			
Diabète (maladie caractérisée par une production insuffisante d'insuline par le corps) : Consommation de nourriture, soif et mictions excessives; perte de poids inexpliquée, mauvaise guérison des plaies, infections		**√**	
Troubles cardiaques : Douleur à la poitrine, battements cardiaques rapides et irréguliers, dilatation des vaisseaux sanguins, varices (torsion et dilatation de veines)		**√**	
Infection (y compris une infection du sang possiblement mortelle) : Fièvre et frissons, nausées, vomissements, diarrhée, production nulle ou peu abondante d'urine, tension artérielle basse, palpitations, respiration rapide, battements cardiaques rapides, sensation de malaise général		**√**	
Problèmes de foie tels qu'hépatotoxicité et nécrose hépatique : Jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), douleur ou enflure dans la partie supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urines anormalement foncées, selles de couleur pâle, fièvre, fatigue inhabituelle			**√**
Problèmes pulmonaires tels que pneumopathie interstitielle et pneumonie (maladies provoquant l'infection, l'inflammation ou la cicatrisation du tissu pulmonaire) : Essoufflement au repos s'aggravant à l'effort, toux sèche, toux grasse, fatigue, fièvre, transpiration et grands frissons, douleur à la poitrine provoquée par la toux ou la respiration		**√**	

Réactions allergiques graves : Respiration soudainement sifflante, chute de la tension artérielle et douleur ou sensation de pression à la poitrine; enflure des paupières, de la face, des lèvres, de la langue ou de la gorge			**√**
Problèmes cutanés : Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe (réaction cutanée grave) : rougeur, formation de cloques et/ou desquamation de la peau sur une zone étendue du corps, plaques saillantes, rouges ou violettes affichant possiblement une cloque ou une croûte en leur centre; enflure des lèvres, démangeaisons ou sensations de brûlure légères possibles			**√**
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher			**√**
Fréquence inconnue			
Problèmes musculosquelettiques : douleur musculaire, sensibilité (douleur lorsqu'une pression est exercée sur le muscle) ou faiblesse musculaire avec ou sans fièvre		**√**	
Neuropathie périphérique (lésions des nerfs) : Faiblesse, engourdissement et douleur, habituellement aux pieds et aux mains			**√**
Colite (inflammation du côlon) : Douleur abdominale, présence de sang dans les selles, diarrhée, fièvre, douleur rectale, ballonnement, perte de poids		**√**	

Essoufflement, fatigue, étourdissements, douleur à la poitrine		**√**	
Ulcère cutané : Plaie ronde et ouverte dans la peau, à travers laquelle les tissus sous-jacents peuvent être vus			**√**
Nodule pulmonaire (petites taches ou masses anormales dans les poumons) : toux accompagnée de mucosités/expectoration ou de sang, pouvant entraîner un affaissement d'un poumon (pneumothorax). Les symptômes d'un pneumothorax sont un essoufflement, une douleur thoracique d'un côté, une toux, une respiration rapide et une fréquence cardiaque rapide, de la fatigue			**√**

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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.

Conservation

Conservez ce produit entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Comme tout autre médicament, TEVA-LEFLUNOMIDE doit être rangé hors de la portée et de la vue des enfants. N'utilisez pas les comprimés après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-LEFLUNOMIDE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, accessible depuis la Base de données sur les produits pharmaceutiques du site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), dans le site Web du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario M1B 2K9

Dernière révision : 2026-07-31