

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Leflunomide Teva 10 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg de léflunomide.

Excipients à effet notoire: chaque comprimé contient 97.25 mg de lactose monohydraté et 3.125 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés blancs, ronds, gravés « 10 » sur une face et « L » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le léflunomide est indiqué chez l'adulte dans la polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond.

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

L'Alanine aminotransférase (ALAT) ou sérum glutamopyruvate transférase (SGPT) et la numération globulaire complète, comprenant une numération et une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doivent être contrôlées en même temps et avec la même régularité :

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

Posologie

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active (notamment antécédent de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Patients présentant une insuffisance hépatique.
- Patients ayant un état d'immunodéficience grave, par exemple les patients atteints du SIDA.
- Patients présentant une dysfonction médullaire grave, ou une anémie, une leucopénie, une neutropénie, ou une thrombopénie profonde d'origine autre que la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique
- Patients souffrant d'infections graves (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, en raison de l'expérience clinique insuffisante dans ce groupe de patients.
- Patients présentant une hypoprotéïnémie sévère, par exemple en cas de syndrome néphrotique.
- Femmes enceintes ou en âge d'être enceinte n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable pendant le traitement par le léflunomide et aussi longtemps que les taux plasmatiques du métabolite actif du léflunomide sont supérieurs à 0,02 mg/l. (voir rubrique 4.6). L'existence d'une grossesse devra être exclue avant la mise en route du traitement par le léflunomide.
- Allaitement maternel (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

Réactions hépatiques

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

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

En cas d'élévation des ALAT (SGPT) entre 2 et 3 fois la limite supérieure de la normale, une diminution de la dose de 20 à 10 mg peut être envisagée et une surveillance doit être réalisée toutes les semaines. Si l'élévation des ALAT (SGPT) persiste à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale ou si les ALAT s'élèvent à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le léflunomide doit être arrêté et une procédure de washout doit être initiée. Il est recommandé de maintenir la surveillance des enzymes hépatiques après l'arrêt du traitement par le léflunomide, jusqu'à ce que les taux des enzymes hépatiques se soient normalisés.

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

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

Réactions hématologiques

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

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

En cas de réactions hématologiques sévères, y compris en cas de pancytopenie, Leflunomide Teva et tout traitement associé par immunosuppresseur doivent être arrêtés et une procédure de washout du léflunomide doit être débutée.

Associations avec d'autres traitements

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

Une attention particulière est nécessaire lorsque le léflunomide est administré avec des médicaments, autres que les AINS, également métabolisés par CYP2C9, comme la phénytoïne, la warfarine, la phencoumarone et le tolbutamide.

Remplacement par d'autres traitements

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

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

Réactions cutanées

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

De très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell ont été rapportés chez les patients traités par léflunomide. Dès qu'une réaction cutanée ou muqueuse est observée, conduisant à suspecter ce type de réactions graves, Leflunomide Teva et tout autre traitement associé pouvant être mis en cause doivent être arrêtés et une procédure de washout doit être débutée immédiatement. Un washout complet du léflunomide est essentiel dans de tels cas. Dans de tels cas, une nouvelle exposition au léflunomide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

Infections

Les traitements à visée immunosuppressive - tel que le léflunomide - peuvent augmenter la susceptibilité des patients aux infections, y compris les infections opportunistes. Les infections peuvent être de nature plus sévère et, par conséquent, pourront nécessiter un traitement précoce et

énergique. En cas de survenue d'une infection sévère non contrôlée, il pourrait s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement par le léflunomide et d'accélérer son élimination par la procédure de washout, décrite ci-dessous.

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

Le risque de tuberculose doit être pris en compte. Un test de réaction à la tuberculine doit être envisagé chez les patients ayant d'autres facteurs de risque de tuberculose.

Réactions respiratoires

Des cas d'atteinte pulmonaire interstitielle ont été rapportés au cours du traitement par le léflunomide (voir rubrique 4.8). Le risque de survenue est augmenté chez les patients ayant un antécédent de maladie pulmonaire interstitielle.

L'atteinte pulmonaire interstitielle peut conduire au décès, qui peut survenir de façon brutale au cours du traitement. La survenue de symptômes pulmonaires, tels que toux et dyspnée, peut être un motif d'arrêt de traitement et de mise en oeuvre d'investigations appropriées.

Neuropathie périphérique

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

Pression artérielle

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

Procréation (recommandations chez l'homme)

Les patients masculins devront être prévenus d'une possible toxicité foetale transmise par le père. Il convient d'assurer une contraception efficace pendant le traitement avec le léflunomide.

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

Dans chaque cas, les concentrations plasmatiques de l' A771726 sont mesurées une première fois. Ensuite, les taux plasmatiques de l' A771726 doivent être contrôlés après un délai d'au moins 14 jours.

Si dans les deux dosages, les concentrations plasmatiques sont inférieures à 0,02 mg/l, et après une période d'attente d'au moins 3 mois, le risque de toxicité foetale est très faible.

Procédure de washout

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

Lactose

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

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

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

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

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

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

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

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

Les enzymes impliquées dans le métabolisme du léflunomide et de ses métabolites ne sont pas connues de manière précise. Une étude d'interaction *in vivo* avec la cimétidine (un inhibiteur non spécifique des cytochromes P450) n'a pas mis en évidence d'interaction significative. Après administration d'une dose unique de léflunomide à des sujets recevant des doses multiples de rifampicine (un inducteur non spécifique des cytochromes P450), les taux plasmatiques de l'A771726 ont été augmentés d'environ 40 %, sans modification significative des aires sous la courbe. Le mécanisme en cause n'est pas clairement expliqué.

Les études in vitro ont montré que l' A771726 inhibe l'activité du cytochrome P450C9 (CYP2C9). Au cours des études cliniques, aucun problème de tolérance n'a été constaté en cas d'administration conjointe d'AINS et du léflunomide métabolisés par CYP2C9. Une attention particulière est nécessaire lorsque le léflunomide est administré avec des médicaments, autres que les AINS, également métabolisés par CYP2C9, comme la phénytoïne, la warfarine, la phencoumarone et le tolbutamide.

Lors d'une étude dans laquelle des volontaires saines ont reçu du léflunomide associé à une pilule contraceptive orale triphasique contenant 30 µg d'éthinylestradiol, aucune réduction de l'activité contraceptive de la pilule n'a été observée, et la pharmacocinétique de l'A771726 est demeurée dans les limites attendues.

Vaccinations

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les femmes en âge d'être enceinte doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement (voir "période d'attente" ci-dessous) ou jusqu'à 11 jours après l'arrêt du traitement (voir "période de washout" ci-dessous).

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

Dans une étude prospective conduite chez 64 patientes ayant débuté accidentellement une grossesse alors qu'elles étaient traitées par léflunomide, avec une exposition au léflunomide d'au plus 3 semaines après la conception, et ayant suivi une procédure d'élimination du métabolite actif, aucune différence significative ($p=0,13$) n'a été observée dans le taux d'anomalies structurelles majeur (5,4%) en comparaison avec les autres groupes (4,2% dans le groupe malade correspondant [$n=108$] et 4,2% dans le groupe de femmes enceintes en bonne santé [$n=78$]).

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

Période d'attente

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

Après une période d'attente de 2 ans, les concentrations plasmatiques de l' A771726 sont mesurées une première fois.

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

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

Procédure de washout

Après l'arrêt du traitement par le léflunomide :

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

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

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

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

Allaitement

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment avec le léflunomide sont : augmentation modérée de la pression artérielle, leucopénie, paresthésies, céphalées, étourdissement, diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (par exemple stomatite aphteuse ou aphtes buccaux), douleurs abdominales, accentuation de la chute naturelle des cheveux, eczéma, éruption

(notamment éruption maculopapulaire), prurit, sécheresse cutanée, ténosynovite, augmentation de la CPK, anorexie, amaigrissement (généralement non significatif), asthénie, réactions allergiques modérées et élévation des paramètres hépatiques [transaminases (en particulier ALAT), plus rarement gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine].

Classification des fréquences attendues :

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Infections et infestations

Rares : infections sévères, y compris états septiques pouvant être fatals.

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

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Le risque d'affections malignes et notamment les syndromes lymphoprolifératifs, est augmenté lors de l'utilisation de certains produits immunosuppresseurs

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents : leucopénie (avec leucocytes > 2 G/l)

Peu fréquents : anémie, thrombopénie modérée (plaquettes < 100 G/l)

Rares : pancytopénie (probablement par mécanisme anti-prolifératif), leucopénie (avec leucocytes < 2 G/l), eosinophilie

Très rares : agranulocytose

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

Affections du système immunitaire

Fréquents : réactions allergiques modérées

Très rares : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves, vascularite, y compris vascularite cutanée nécrosante

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents : augmentation de la CPK

Peu fréquents : hypokaliémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie

Rares : augmentation de la LDH

Fréquence indéterminée : hypo-uricémie

Affections psychiatriques

Peu fréquents : anxiété

Affections du système nerveux

Fréquents : céphalées, étourdissements, paresthésies, neuropathie périphérique

Affections cardiaques

Fréquents : augmentation modérée de la pression artérielle

Rares : hypertension artérielle sévère

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rares : atteinte pulmonaire interstitielle (y compris des pneumopathies interstitielles),
pouvant être fatale.

Affections gastro-intestinales

Fréquents : diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (par exemple
stomatite aphteuse ou aphtes buccaux), douleurs abdominales

Peu fréquents: perturbations du goût

Très rares : pancréatites

Affections hépato-biliaires

Fréquents : élévation des paramètres hépatiques [transaminases (en particulier ALAT), plus
rarement gamma-GT, phosphatases alcalines, ou bilirubine]

Rares : hépatite, ictère/cholestase

Très rares : atteintes hépatiques sévères notamment insuffisance hépatique aiguë et nécrose
hépatique aiguë pouvant être d'évolution fatale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : accentuation de la chute naturelle des cheveux, éruption (notamment éruption
maculopapulaire), prurit, eczéma, sécheresse cutanée

Peu fréquents : urticaire

Très rares : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe

Fréquence indéterminée : lupus cutané érythémateux, psoriasis pustuleux ou aggravation de psoriasis

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquents : ténosynovite

Peu fréquents : rupture tendineuse

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée: insuffisance rénale

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : diminution faible et réversible de la concentration du sperme en

spermatozoïdes, du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : anorexie, amaigrissement (généralement non significatif), asthénie

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Conduite à tenir

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

L'administration de charbon activé (poudre mise en suspension) par voie orale ou par sonde nasogastrique (50 g toutes les 6 heures pendant 24 heures) s'est avérée abaisser les taux plasmatiques du métabolite actif A771726 de 37% en 24 heures et de 48% en 48 heures.

Ces modalités d'élimination peuvent être répétées en fonction de l'état clinique de la personne.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA13.

Pharmacologie humaine

Le léflunomide est un traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde possédant des propriétés antiprolifératives.

Pharmacologie animale

Le léflunomide est efficace dans les modèles animaux d'arthrite, ainsi que dans des maladies autoimmunes et en transplantation, principalement s'il est administré en phase de sensibilisation. Il présente des caractéristiques immunomodulatrices / immunosuppressives, se comporte comme un agent antiprolifératif et possède des propriétés anti-inflammatoires. Dans les modèles animaux, le

léflunomide a montré les meilleurs effets protecteurs vis-à-vis des maladies auto-immunes quand il était administré à la phase précoce de progression de la maladie.

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

Mécanisme d'action

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

Efficacité et sécurité clinique

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

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

L'étude MN303 était une poursuite facultative de l'étude MN301, en aveugle, sur 6 mois, sans bras placebo, permettant ainsi une comparaison sur 12 mois du léflunomide versus sulfasalazine.

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

L'étude US301 randomisée a porté sur 482 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active, traités par léflunomide 20 mg/j (n=182), méthotrexate à 7,5 mg/semaine, augmenté jusqu'à 15 mg/semaine (n=182) ou placebo (n=118). Tous les patients ont reçu des folates à la dose de 1 mg deux fois par jour. La durée du traitement était de 12 mois.

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

différence significative n'a été observée entre le léflunomide et le méthotrexate sur les critères principaux d'efficacité. Aucune différence n'a été observée entre le léflunomide et la sulfasalazine (étude MN301). L'effet du traitement par le léflunomide est significatif à 1 mois, stabilisé entre 3 et 6 mois et se poursuit tout au long du traitement.

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

Population pédiatrique

Le léflunomide a été évalué dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée chez 94 patients (47 par bras) présentant une arthropathie idiopathique juvénile. Les patients étaient âgés de 3 à 17 ans avec une arthropathie idiopathique juvénile, quelque soit le mode de survenue de la maladie, et sans traitement antérieur par méthotrexate ou léflunomide. Dans cette étude, les doses de charge et d'entretien de léflunomide ont été établies selon trois catégories de poids : <20 kg, entre 20 et 40 kg et >40 kg. Après 16 semaines de traitement, la différence de taux de réponse a été statistiquement significative en faveur du méthotrexate selon le DOI (Definition Of Improvement) $\geq 30\%$ ($p=0.02$). Chez les patients répondeurs, l'amélioration a été maintenue pendant 48 semaines (voir rubrique 4.2).

Les profils de tolérance du léflunomide et du méthotrexate semblent être comparables, mais les doses utilisées chez les patients de faible poids ont conduit à une exposition relativement faible (cf. rubrique 5.2). Ces données ne permettent pas de recommander une dose efficace et sûre.

Etudes post-marketing

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Les données sur l'excrétion obtenues dans l'étude avec le léflunomide radiomarqué montrent qu'au

moins 82 à 95 % de la dose est absorbée. Le temps nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques de A771726 est très variable. Les niveaux plasmatiques au pic peuvent être atteints entre 1 et 24 heures après administration unique. Le léflunomide peut être administré avec les repas, la quantité absorbée étant comparable à jeun et en post-prandial. Du fait de la demi-vie très longue de l' A771726 (environ 2 semaines), une dose de charge de 100 mg par jour pendant 3 jours a été utilisée pour atteindre plus rapidement les taux plasmatiques à l'équilibre de l' A771726. En l'absence d'une dose de charge, on estime qu'une période d'environ 2 mois de traitement pourrait être nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre.

Dans les études en doses répétées conduites chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les paramètres pharmacocinétiques de l' A771726 étaient linéaires pour les doses comprises entre 5 et 25 mg. Dans ces études, l'effet clinique s'est révélé étroitement lié aux taux plasmatiques d' A771726 et à la dose quotidienne de léflunomide. A la dose de 20 mg/jour, la concentration plasmatique moyenne de l' A771726 à l'équilibre est d'environ 35 µg/ml. Les taux d'équilibre plasmatique après doses répétées sont 33 à 35 fois ceux observés après dose unique.

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

L'élimination de l' A771726 est lente et caractérisée par une clairance apparente d'environ 31 ml/h. La demi-vie d'élimination chez les patients est d'environ 2 semaines. Après administration d'une dose de léflunomide radiomarquée, la radioactivité a été retrouvée à parts égales dans les selles, probablement par excrétion biliaire, et dans les urines. L' A771726 était toujours détectable dans les urines et dans les selles 36 jours après une administration unique. Les principaux métabolites urinaires

ont été les dérivés glucuroconjugués du léflunomide (principalement dans les échantillons de 0 à 24 heures) et un dérivé de l'acide oxanilique de l'A771726. Le principal composant fécal a été l'A771726.

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

Insuffisant rénal

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

Insuffisant hépatique

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

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'A771726, après une administration orale de léflunomide, a été évaluée chez 73 patients âgés de 3 à 17 ans, présentant une arthropathie idiopathique juvénile. Les résultats d'une analyse de cinétique de population ont démontré que les patients ayant un poids corporel ≤ 40 kg ont une concentration plasmatique de l'A771726 (concentration à l'état d'équilibre) réduite par rapport aux patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.2).

Sujet âgé

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

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

Le léflunomide ne s'est pas avéré antigénique dans les modèles animaux.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu :

Lactose monohydraté

Povidone

Crospovidone type A

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Talc

Silice colloïdale anhydre

Lactose anhydre

Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Dioxyde de titane (E171)

Polydextrose (E1200)

Hypromellose (E464)

Citrate de triéthyle (E1505)

Macrogol 8000

6.2 Incompatibilités

Néant.

6.3 Durée de conservation

Flacons PEHD : 2 ans.

Plaquettes thermoformées : 2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons PEHD : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Plaquettes thermoformées : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant 30 ou 100 comprimés pelliculés conditionnés en flacon PEHD avec un bouchon à vis en polypropylène.

Boîtes contenant 28, 30 ou 100 comprimés pelliculés conditionnés sous plaquettes thermoformées (OPA/Alu/PVC Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

TEVA Pharma B.V
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Pays-Bas

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/675/001-005

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

10 Mars 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Leflunomide Teva 20 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg de léflunomide.

Excipients à effet notoire: chaque comprimé contient 194.5 mg de lactose monohydraté et 6.25 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

4. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés beiges foncés, triangulaires, gravés « 20 » sur une face et « L » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le léflunomide est indiqué chez l'adulte dans la polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond.

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

L'Alanine aminotransférase (ALAT) ou sérum glutamopyruvate transférase (SGPT) et la numération globulaire complète, comprenant une numération et une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doivent être contrôlées en même temps et avec la même régularité :

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

Posologie

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active (notamment antécédent de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant une insuffisance hépatique.
- Patients ayant un état d'immunodéficience grave, par exemple les patients atteints du SIDA.
- Patients présentant une dysfonction médullaire grave, ou une anémie, une leucopénie, une neutropénie, ou une thrombopénie profonde d'origine autre que la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique
- Patients souffrant d'infections graves (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, en raison de l'expérience clinique insuffisante dans ce groupe de patients.
- Patients présentant une hypoprotéïnémie sévère, par exemple en cas de syndrome néphrotique.
- Femmes enceintes ou en âge d'être enceinte n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable pendant le traitement par le léflunomide et aussi longtemps que les taux plasmatiques du métabolite actif du léflunomide sont supérieurs à 0,02 mg/l. (voir rubrique 4.6). L'existence d'une grossesse devra être exclue avant la mise en route du traitement par le léflunomide.
- Allaitement maternel (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

Réactions hépatiques

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

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

En cas d'élévation des ALAT (SGPT) entre 2 et 3 fois la limite supérieure de la normale, une diminution de la dose de 20 à 10 mg peut être envisagée et une surveillance doit être réalisée toutes les semaines. Si l'élévation des ALAT (SGPT) persiste à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale ou si les ALAT s'élèvent à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le léflunomide doit être arrêté et une procédure de washout doit être initiée. Il est recommandé de maintenir la surveillance des enzymes hépatiques après l'arrêt du traitement par le léflunomide, jusqu'à ce que les taux des enzymes hépatiques se soient normalisés.

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

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

Réactions hématologiques

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

Chez les patients ayant une anémie, une leucopénie et/ou une thrombocytopenie préexistantes, ainsi que chez les patients présentant des anomalies de la fonction médullaire ou un risque d'insuffisance médullaire, le risque d'anomalies hématologiques est augmenté. Si de tels effets surviennent, une

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

En cas de réactions hématologiques sévères, y compris en cas de pancytopenie, Leflunomide Teva et tout traitement associé par immunosuppresseur doivent être arrêtés et une procédure de washout du léflunomide doit être débutée.

Associations avec d'autres traitements

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

Une attention particulière est nécessaire lorsque le léflunomide est administré avec des médicaments, autres que les AINS, également métabolisés par CYP2C9, comme la phénytoïne, la warfarine, la phencoumarone et le tolbutamide.

Remplacement par d'autres traitements

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

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

Réactions cutanées

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

De très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell ont été rapportés chez les patients traités par léflunomide. Dès qu'une réaction cutanée ou muqueuse est observée, conduisant à suspecter ce type de réactions graves, Leflunomide Teva et tout autre traitement associé pouvant être mis en cause doivent être arrêtés et une procédure de washout doit être débutée immédiatement. Un washout complet du léflunomide est essentiel dans de tels cas. Dans de tels cas, une nouvelle exposition au léflunomide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

Infections

Les traitements à visée immunosuppressive - tel que le léflunomide - peuvent augmenter la

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

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

Les patients ayant une réaction positive à la tuberculine doivent être étroitement surveillés en raison du risque de réactivation d'une tuberculose.

Le risque de tuberculose doit être pris en compte. Un test de réaction à la tuberculine doit être envisagé chez les patients ayant d'autres facteurs de risque de tuberculose.

Réactions respiratoires

Des cas d'atteinte pulmonaire interstitielle ont été rapportés au cours du traitement par le léflunomide (voir rubrique 4.8). Le risque de survenue est augmenté chez les patients ayant un antécédent de maladie pulmonaire interstitielle.

L'atteinte pulmonaire interstitielle peut conduire au décès, qui peut survenir de façon brutale au cours du traitement. La survenue de symptômes pulmonaires, tels que toux et dyspnée, peut être un motif d'arrêt de traitement et de mise en oeuvre d'investigations appropriées.

Neuropathie périphérique

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

Pression artérielle

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

Procréation (recommandations chez l'homme)

Les patients masculins devront être prévenus d'une possible toxicité foetale transmise par le père. Il convient d'assurer une contraception efficace pendant le traitement avec le léflunomide.

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

Dans chaque cas, les concentrations plasmatiques de l' A771726 sont mesurées une première fois. Ensuite, les taux plasmatiques de l' A771726 doivent être contrôlés après un délai d'au moins

14 jours. Si dans les deux dosages, les concentrations plasmatiques sont inférieures à 0,02 mg/l, et après une période d'attente d'au moins 3 mois, le risque de toxicité foetale est très faible.

Procédure de washout

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

Lactose

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

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

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

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

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

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

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

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

Les enzymes impliquées dans le métabolisme du léflunomide et de ses métabolites ne sont pas connues de manière précise. Une étude d'interaction in vivo avec la cimétidine (un inhibiteur non spécifique des cytochromes P450) n'a pas mis en évidence d'interaction significative. Après administration d'une dose unique de léflunomide à des sujets recevant des doses multiples de

rifampicine (un inducteur non spécifique des cytochromes P450), les taux plasmatiques de l'A771726 ont été augmentés d'environ 40 %, sans modification significative des aires sous la courbe. Le mécanisme en cause n'est pas clairement expliqué.

Les études in vitro ont montré que l'A771726 inhibe l'activité du cytochrome P450C9 (CYP2C9). Au cours des études cliniques, aucun problème de tolérance n'a été constaté en cas d'administration conjointe d'AINS et du léflunomide métabolisés par CYP2C9. Une attention particulière est nécessaire lorsque le léflunomide est administré avec des médicaments, autres que les AINS, également métabolisés par CYP2C9, comme la phénytoïne, la warfarine, la phencoumarone et le tolbutamide.

Lors d'une étude dans laquelle des volontaires saines ont reçu du léflunomide associé à une pilule contraceptive orale triphasique contenant 30 µg d'éthinylestradiol, aucune réduction de l'activité contraceptive de la pilule n'a été observée, et la pharmacocinétique de l'A771726 est demeurée dans les limites attendues.

Vaccinations

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les femmes en âge d'être enceintes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement (voir "période d'attente" ci-dessous) ou jusqu'à 11 jours après l'arrêt du traitement (voir "période de washout" ci-dessous).

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

Dans une étude prospective conduite chez 64 patientes ayant débuté accidentellement une grossesse alors qu'elles étaient traitées par léflunomide, avec une exposition au léflunomide d'au plus 3 semaines après la conception, et ayant suivi une procédure d'élimination du métabolite actif, aucune différence significative ($p=0,13$) n'a été observée dans le taux d'anomalies structurales majeur (5,4%) en comparaison avec les autres groupes (4,2% dans le groupe malade correspondant [n=108] et 4,2% dans le groupe de femmes enceintes en bonne santé [n=78]).

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

Période d'attente

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

Après une période d'attente de 2 ans, les concentrations plasmatiques de l' A771726 sont mesurées une première fois.

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

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

Procédure de washout

Après l'arrêt du traitement par le léflunomide :

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

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

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

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

Allaitement

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

Classification des fréquences attendues :

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Infections et infestations

Rares : infections sévères, y compris états septiques pouvant être fatals.

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

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Le risque d'affections malignes et notamment les syndromes lymphoprolifératifs, est augmenté lors de l'utilisation de certains produits immunosuppresseurs

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents : leucopénie (avec leucocytes > 2 G/l)

Peu fréquents : anémie, thrombopénie modérée (plaquettes < 100 G/l)

Rares : pancytopénie (probablement par mécanisme anti-prolifératif), leucopénie (avec leucocytes < 2 G/l), éosinophilie

Très rares : agranulocytose

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

Affections du système immunitaire

Fréquents : réactions allergiques modérées

Très rares : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves, vascularite, y compris vascularite cutanée nécrosante

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents : augmentation de la CPK

Peu fréquents : hypokaliémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie

Rares : augmentation de la LDH
Fréquence indéterminée : hypo-uricémie

Affections psychiatriques

Peu fréquents : anxiété

Affections du système nerveux

Fréquents : céphalées, étourdissements, paresthésies, neuropathie périphérique

Affections cardiaques

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rares : atteinte pulmonaire interstitielle (y compris des pneumopathies interstitielles), pouvant être fatale.

Affections gastro-intestinales

Fréquents : diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (par exemple stomatite aphteuse ou aphtes buccaux), douleurs abdominales
Peu fréquents: perturbations du goût
Très rares : pancréatites

Affections hépato-biliaires

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : accentuation de la chute naturelle des cheveux, éruption (notamment éruption maculopapulaire), prurit, eczéma, sécheresse cutanée
Peu fréquents : urticaire
Très rares : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe
Fréquence indéterminée : lupus cutané érythémateux, psoriasis pustuleux ou aggravation de psoriasis

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquents : ténosynovite
Peu fréquents : rupture tendineuse

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée: insuffisance rénale

Affections des organes de reproduction et du sein

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : anorexie, amaigrissement (généralement non significatif), asthénie

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Conduite à tenir

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

L'administration de charbon activé (poudre mise en suspension) par voie orale ou par sonde nasogastrique (50 g toutes les 6 heures pendant 24 heures) s'est avérée abaisser les taux plasmatiques du métabolite actif A771726 de 37% en 24 heures et de 48% en 48 heures.

Ces modalités d'élimination peuvent être répétées en fonction de l'état clinique de la personne.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA13.

Pharmacologie humaine

Le léflunomide est un traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde possédant des propriétés antiprolifératives.

Pharmacologie animale

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

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

Mécanisme d'action

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

Efficacité et sécurité clinique

Polyarthrite rhumatoïde

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

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

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

L'étude MN303 était une poursuite facultative de l'étude MN301, en aveugle, sur 6 mois, sans bras placebo, permettant ainsi une comparaison sur 12 mois du léflunomide versus sulfasalazine.

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

L'étude US301 randomisée a porté sur 482 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active, traités par léflunomide 20 mg/j (n=182), méthotrexate à 7,5 mg/semaine, augmenté jusqu'à 15 mg/semaine (n=182) ou placebo (n=118). Tous les patients ont reçu des folates à la dose de 1 mg deux fois par jour. La durée du traitement était de 12 mois.

Le léflunomide à la dose journalière d'au moins 10 mg (10 à 25 mg dans l'étude YU203, 20 mg dans l'étude MN301 et US301) a été significativement supérieur au placebo dans la réduction des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde dans les 3 essais contrôlés versus placebo. Le taux de réponse ACR (American College of Rheumatology) dans l'étude YU203 était de 27,7% pour le placebo, 31,9% pour léflunomide 5 mg, 50,5% pour léflunomide 10 mg et 54,5% pour léflunomide 25 mg/j. Dans les essais de phase III, les taux de réponses ACR pour léflunomide 20 mg/j versus placebo étaient respectivement de 54,6% versus 28,6% (étude MN301), et 49,4% versus 26,3% (étude US301). Après 12 mois de traitement actif, les taux de réponse ACR chez les patients sous

léflunomide étaient de 52,3% (études MN301/303), 50,5% (étude MN302) et 49,4% (étude US301), comparé à 53,8 % (étude MN301/303) chez les patients sous sulfasalazine, 64,8 % (étude MN302) et 43,9% (étude US301) chez les patients sous méthotrexate. Dans l'étude MN302, le léflunomide était significativement moins efficace que le méthotrexate. Cependant, dans l'étude US301, aucune différence significative n'a été observée entre le léflunomide et le méthotrexate sur les critères principaux d'efficacité. Aucune différence n'a été observée entre le léflunomide et la sulfasalazine (étude MN301). L'effet du traitement par le léflunomide est significatif à 1 mois, stabilisé entre 3 et 6 mois et se poursuit tout au long du traitement.

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

Population pédiatrique

Le léflunomide a été évalué dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée chez 94 patients (47 par bras) présentant une arthropathie idiopathique juvénile. Les patients étaient âgés de 3 à 17 ans avec une arthropathie idiopathique juvénile, quelque soit le mode de survenue de la maladie, et sans traitement antérieur par méthotrexate ou léflunomide. Dans cette étude, les doses de charge et d'entretien de léflunomide ont été établies selon trois catégories de poids : <20 kg, entre 20 et 40 kg et >40 kg. Après 16 semaines de traitement, la différence de taux de réponse a été statistiquement significative en faveur du méthotrexate selon le DOI (Definition Of Improvement) $\geq 30\%$ ($p=0.02$). Chez les patients répondeurs, l'amélioration a été maintenue pendant 48 semaines (voir rubrique 4.2).

Les profils de tolérance du léflunomide et du méthotrexate semblent être comparables, mais les doses utilisées chez les patients de faible poids ont conduit à une exposition relativement faible (cf. rubrique 5.2). Ces données ne permettent pas de recommander une dose efficace et sûre.

Etudes post-marketing

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Les données sur l'excrétion obtenues dans l'étude avec le léflunomide radiomarqué montrent qu'au moins 82 à 95 % de la dose est absorbée. Le temps nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques de A771726 est très variable. Les niveaux plasmatiques au pic peuvent être atteints entre 1 et 24 heures après administration unique. Le léflunomide peut être administré avec les repas, la quantité absorbée étant comparable à jeun et en post-prandial. Du fait de la demi-vie très longue de l' A771726 (environ 2 semaines), une dose de charge de 100 mg par jour pendant 3 jours a été utilisée pour atteindre plus rapidement les taux plasmatiques à l'équilibre de l' A771726. En l'absence d'une dose de charge, on estime qu'une période d'environ 2 mois de traitement pourrait être nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre.

Dans les études en doses répétées conduites chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les paramètres pharmacocinétiques de l' A771726 étaient linéaires pour les doses comprises entre 5 et 25 mg. Dans ces études, l'effet clinique s'est révélé étroitement lié aux taux plasmatiques d' A771726 et à la dose quotidienne de léflunomide. A la dose de 20 mg/jour, la concentration plasmatique moyenne de l' A771726 à l'équilibre est d'environ 35 µg/ml. Les taux d'équilibre plasmatique après doses répétées sont 33 à 35 fois ceux observés après dose unique.

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

L'élimination de l' A771726 est lente et caractérisée par une clairance apparente d'environ 31 ml/h. La demi-vie d'élimination chez les patients est d'environ 2 semaines. Après administration d'une dose de léflunomide radiomarquée, la radioactivité a été retrouvée à parts égales dans les selles,

probablement par excrétion biliaire, et dans les urines. L' A771726 était toujours détectable dans les urines et dans les selles 36 jours après une administration unique. Les principaux métabolites urinaires ont été les dérivés glucuroconjugués du léflunomide (principalement dans les échantillons de 0 à 24 heures) et un dérivé de l'acide oxanilique de l' A771726. Le principal composant fécal a été l' A771726.

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

Insuffisant rénal

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

Insuffisant hépatique

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

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l' A771726, après une administration orale de léflunomide, a été évaluée chez 73 patients âgés de 3 à 17 ans, présentant une arthropathie idiopathique juvénile. Les résultats d'une analyse de cinétique de population ont démontré que les patients ayant un poids corporel ≤ 40 kg ont une concentration plasmatique de l' A771726 (concentration à l'état d'équilibre) réduite par rapport aux patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.2).

Sujet âgé

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

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

Le léflunomide ne s'est pas avéré antigénique dans les modèles animaux.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu :

Lactose monohydraté

Povidone

Crospovidone type A

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Talc

Silice colloïdale anhydre

Lactose anhydre

Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Dioxyde de titane (E171)

Hypromellose (E464)

Macrogol 400

Oxyde de fer jaune (E172)

Polysorbate (E433)

Laque aluminium jaune de quinoléine (E104)

Laque aluminium carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Néant.

6.3 Durée de conservation

Flacons PEHD : 2 ans.

Plaquettes thermoformées : 18 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons PEHD : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Plaquettes thermoformées : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant 30 ou 100 comprimés pelliculés conditionnés en flacon PEHD avec un bouchon à vis en polypropylène.

Boîtes contenant 28, 30 ou 100 comprimés pelliculés conditionnés sous plaquettes thermoformées (OPA/Alu/PVC Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

TEVA Pharma B.V
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Pays-Bas

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/675/006-010

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

10 Mars 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hongrie

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Royaume-Uni

TEVA Santé
Rue Bellocier
89100 Sens
France

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

Le titulaire de l'AMM devra s'assurer que tout changement dans le profil de sécurité du médicament de référence exigeant des changements dans le Plan de Gestion de Risque ou l'Information du Produit soit immédiatement implémenté dans l'information du Leflunomide Teva.

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

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans le Module 1.8.1. de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché réalisera les activités décrites dans le plan de Pharmacovigilance, comme convenu dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) présentée dans le

Module 1.8.2 de l'Autorisation de Mise sur le Marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de Gestion des Risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé devra être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

PSURs

Le cycle du PSUR de Leflunomide Teva doit suivre celui du médicament de référence, Arava, sauf indication contraire.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

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

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

La fiche médecin devra contenir les messages clés suivants :

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

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR - PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Leflunomide Teva 10 mg comprimés pelliculés
léflunomide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de léflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose (voir notice pour information complémentaire).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Avaler le comprimé en entier.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

TEVA Pharma B.V
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Pays-Bas

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/675/003 28 comprimés pelliculés
EU/1/11/675/004 30 comprimés pelliculés
EU/1/11/675/005 100 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Leflunomide Teva 10 mg comprimé pelliculé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Leflunomide Teva 10 mg comprimés pelliculés
léflunomide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma B.V.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (ETUI – FLACON)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Leflunomide Teva 10 mg comprimés pelliculés
léflunomide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de léflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose (voir notice pour information complémentaire).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Avaler le comprimé en entier.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

TEVA Pharma B.V
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Pays-Bas

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/675/001 30 comprimés pelliculés
EU/1/11/675/002 100 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Leflunomide Teva 10 mg comprimé pelliculé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE (ETIQUETTE - FLACON)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Leflunomide Teva 10 mg comprimés pelliculés
léflunomide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de léflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose (voir notice pour information complémentaire).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés
100 comprimés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

TEVA Pharma B.V

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/675/001 30 comprimés pelliculés
EU/1/11/675/002 100 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR - PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Leflunomide Teva 20 mg comprimés pelliculés
léflunomide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de léflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose (voir notice pour information complémentaire).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Avaler le comprimé en entier.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

TEVA Pharma B.V
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Pays-Bas

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/675/008 28 comprimés pelliculés
EU/1/11/675/009 30 comprimés pelliculés
EU/1/11/675/010 100 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Leflunomide Teva 20 mg comprimé pelliculé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Leflunomide Teva 20 mg comprimés pelliculés
léflunomide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma B.V.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (ETUI – FLACON)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Leflunomide Teva 20 mg comprimés pelliculés
léflunomide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de léflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose (voir notice pour information complémentaire).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Avaler le comprimé en entier.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

TEVA Pharma B.V
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Pays-Bas

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/675/006 30 comprimés pelliculés
EU/1/11/675/007 100 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Leflunomide Teva 20 mg comprimé pelliculé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE (ETIQUETTE - FLACON)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Leflunomide Teva 20 mg comprimés pelliculés
léflunomide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de léflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose (voir notice pour information complémentaire).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés
100 comprimés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

TEVA Pharma B.V

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/675/006 30 comprimés pelliculés
EU/1/11/675/007 100 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Leflunomide Teva 10 mg, comprimés pelliculés

leflunomide

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Leflunomide Teva et dans quels cas est-il utilisé

Leflunomide Teva appartient à un groupe de médicaments appelés médicaments antirhumatismaux. Il contient la substance active léflunomide.

Leflunomide Teva est utilisé chez l'adulte pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active.

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Leflunomide Teva

Ne prenez jamais Leflunomide Teva

- si vous avez déjà présenté une **réaction allergique** au léflunomide (notamment une réaction cutanée grave, souvent accompagnée de fièvre, de douleur aux articulations, de plaques rouges cutanées ou cloques comme un syndrome de Stevens-Johnson) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6)
- si vous avez un **problème de foie**,
- si vous souffrez d'une maladie qui diminue vos **défenses immunitaires**, (par exemple SIDA),
- si vous avez une **anomalie de moelle osseuse**, ou si vous avez un nombre faible de globules rouges ou blancs dans le sang ou un nombre de plaquettes sanguines diminué, provoquée par une autre cause que polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique
- si vous présentez une **infection grave**,

- si vous avez une **insuffisance rénale modérée à sévère**,
- si vous avez une **sévère diminution des protéines dans le sang** (hypoprotéinémie),
- si vous êtes **enceinte**, si vous pensez que vous pourriez être enceinte ou si vous **allaitez**.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre **Leflunomide Teva**

- Si vous avez déjà eu un **taux de globules rouges ou blancs bas** (anémie, leucopénie), un **taux de plaquettes bas**, lesquels entraînent une augmentation de vos saignements ou d'apparition de d'ecchymoses (thrombocytopenie), un **mauvais fonctionnement de la moelle osseuse** ou si votre moelle osseuse risque de mal fonctionner, votre médecin vous conseillera de prendre certains médicaments pour accélérer l'élimination de Leflunomide Teva de votre organisme.
- Si vous présentez des **gencives enflées et spongieuses**, vous développez des **ulcérations**, et **perdez vos dents** (maladie infectieuse de la bouche appelée stomatite ulcéreuse) vous devez consulter votre médecin qui vous conseillera d'arrêter de prendre Leflunomide Teva.
- Si vous **changez de médicament** pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde ou si vous avez récemment pris d'autres médicaments pouvant altérer votre foie ou votre sang, votre médecin vous conseillera de prendre certains médicaments pour accélérer l'élimination de Leflunomide Teva de votre organisme ou vous surveillera étroitement au démarrage de la prise de Leflunomide Teva.
- si vous avez déjà eu la **tuberculose** ou si vous avez déjà souffert de maladie pulmonaire interstitielle (maladies des poumons)
- si vous êtes un **homme** désireux d'avoir un enfant. Comme il ne peut être exclu que Leflunomide Teva passe dans le sperme, une contraception fiable doit être utilisée pendant le traitement par Leflunomide Teva. Les hommes désireux d'avoir un enfant doivent contacter leur médecin, qui pourra leur conseiller d'arrêter Leflunomide Teva et de prendre certains médicaments pour éliminer Leflunomide Teva de leur organisme de façon rapide et suffisante. Un examen biologique devra ensuite être effectué afin de confirmer que Leflunomide Teva a été suffisamment éliminé. Il faudra alors attendre encore au moins 3 mois avant de concevoir un enfant.

Leflunomide Teva peut occasionnellement être à l'origine de problèmes sanguins, de foie, de poumons ou de troubles au niveau des nerfs des bras ou des jambes. Il peut aussi causer des réactions allergiques ou augmenter le risque d'infection sévère. Pour plus d'information, veuillez lire la rubrique 4 (Quels sont les effets indésirables éventuels).

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Leflunomide Teva

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ceci est particulièrement important si vous prenez :

- **d'autres médicaments habituellement prescrits dans la polyarthrite rhumatoïde**, par exemple le méthotrexate et l'azathioprine (immunosuppresseur), chloroquine et hydroxychloroquine (antipaludéens), les sels d'or (par voie intramusculaire ou orale), la

D-pénicillamine car ces médicaments pourraient augmenter le risque de survenue d'effets indésirables.

- de la **colestyramine** (utilisée pour baisser les taux de cholestérol et traiter les démangeaisons associées à une jaunisse) ou du charbon activé car ces médicaments réduisent la quantité de Leflunomide Teva absorbée par l'organisme.
- d'autres médicaments métabolisés par une enzyme appelée CYP2C9, par exemple la **phénytoïne** (utilisée pour traiter l'épilepsie), de la **warfarine** ou de la **phencoumarone** (anticoagulants), du **tolbutamide** (utilisé pour traiter le diabète de type 2). Consultez votre médecin pour savoir si les médicaments que vous prenez sont métabolisés par le CYP2C9.

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

Vaccinations

Si vous devez être vacciné, parlez-en à votre médecin. Certaines vaccinations ne devraient pas être réalisées pendant le traitement par Leflunomide Teva et pendant un certain temps après l'arrêt du traitement.

Leflunomide Teva avec des aliments, boissons et de l'alcool

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

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Leflunomide Teva **si vous êtes enceinte, ou si vous pensez que vous pourriez être enceinte**. Si vous êtes enceinte ou si vous le devenez alors que vous prenez Leflunomide Teva, le risque d'avoir un enfant avec des malformations congénitales graves est augmenté.

Les femmes en âge d'être enceinte **ne doivent pas** prendre Leflunomide Teva **sans utiliser de méthode contraceptive fiable pendant au moins 2 ans après arrêt du traitement**. Ces 2 ans peuvent être réduits à quelques semaines si vous prenez un traitement recommandé par votre médecin permettant d'accélérer l'élimination de Leflunomide Teva de votre organisme.

Si vous pensez **être enceinte** pendant le traitement par Leflunomide Teva, vous devez en avertir **immédiatement** votre médecin pour faire pratiquer un test de grossesse. Si le test confirme que vous êtes enceinte, votre médecin discutera avec vous du risque pour la grossesse. Votre médecin pourra vous proposer de commencer un traitement qui permet d'éliminer Leflunomide Teva rapidement et suffisamment de votre organisme. Ce traitement peut permettre de diminuer le risque pour votre enfant.

Si après l'arrêt le traitement avec Leflunomide Teva vous **envisagez une grossesse**, il est nécessaire de s'assurer que Leflunomide Teva est bien éliminé de votre organisme avant d'essayer d'être enceinte. Un examen sanguin devra le confirmer. Si Leflunomide Teva a été suffisamment éliminé de votre organisme, vous devez attendre encore au moins 6 semaines avant de débiter une grossesse.

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

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

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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

3. Comment prendr Leflunomide Teva

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

Le médecin qui vous prescrit Leflunomide Teva et qui vous suit pendant le traitement doit être spécialisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

La dose initiale habituelle de Leflunomide Teva est de 100 mg une fois par jour pendant les trois jours. Ensuite, la dose est de 10 ou 20 mg par jour, selon la gravité de la maladie.

Avalez les comprimés **entiers** avec un **verre d'eau**. Leflunomide Teva peut être pris pendant ou en dehors des repas.

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

Vous devrez prendre Leflunomide Teva normalement pendant une période prolongée.

Si vous avez pris plus de Leflunomide Teva que vous n'auriez dû :

Si vous ou une autre personne avalez en une seule fois une grande quantité de comprimés, ou si vous pensez qu'un enfant a avalé des comprimés, contactez immédiatement le service des urgences de l'hôpital le plus proche ou votre médecin. Veuillez vous munir de cette notice, de tous les comprimés restant et du conditionnement de ce médicament pour vous présenter dans le centre hospitalier ou chez le médecin, afin qu'ils sachent quel type de comprimés ont été avalés.

Si vous oubliez de prendre Leflunomide Teva:

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose omise.

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

4. Effets indésirables éventuels

Comme tout médicament, ce médicament peut entraîner des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez votre traitement et prévenez immédiatement votre médecin :

- si vous ressentez une sensation de **faiblesse**, d'ébriété ou d'étourdissement ou si vous avez des **difficultés à respirer**, car ces symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique grave,
- si vous développez une **éruption cutanée** ou des **aphtes dans la bouche**, car cela peut indiquer le développement de réactions graves de la peau ou des muqueuses pouvant quelquefois mettre

en jeu le pronostic vital (Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe).

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez :

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

Effets indésirables fréquents (**peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10**):

- légère augmentation de la pression artérielle,
- diminution du nombre de globules blancs, laquelle augmente la sensibilité aux infections (leucopénie),
- sensations cutanées anormales comme des brûlures, picotements, démangeaisons, fourmillements (paresthésies),
- maux de tête
- étourdissements,
- diarrhée,
- nausées
- vomissements,
- lésions ou inflammation de la muqueuse buccale,
- douleurs abdominales,
- augmentation de la perte des cheveux,
- eczéma,
- éruptions,
- démangeaisons,
- sécheresse cutanée,
- douleur, inflammation et endolorissement généralement aux mains ou poignets,
- augmentation de certaines enzymes dans le sang (créatine phosphokinase).
- perte d'appétit,
- perte de poids (généralement non significative),
- manque ou perte de force (fatigue),
- réactions allergiques légères,
- augmentation des paramètres hépatiques aux examens de sang,
- troubles au niveau des nerfs des bras ou des jambes (neuropathie périphérique)

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

- diminution du nombre de globules rouges pouvant entraîner pâleur et faiblesse ou oppression (anémie),
- diminution du nombre de plaquettes sanguines augmentant le risque de saignements ou d'ecchymoses,
- altérations du goût,
- urticaire,

- rupture tendineuse,
- diminution du taux sanguin de potassium pouvant entraîner une faiblesse musculaire, contraction musculaire ou rythme cardiaque anormal,
- augmentation des graisses dans le sang (cholestérol et triglycérides),
- diminution des taux de phosphate dans le sang,
- Anxiété.

Effets indésirables rares (**peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000**):

- augmentation importante de la pression artérielle,
- diminution importante du nombre de cellules sanguines, pouvant entraîner faiblesse, ecchymoses ou augmenter la sensibilité aux infections,
- diminution importante du nombre de globules blancs pouvant augmenter la sensibilité aux infections (leucopénie)
- troubles sanguins,
- inflammation des poumons (atteinte pulmonaire interstitielle), pouvant être fatale
- augmentation du taux de lactate déshydrogénase (une enzyme du sang).
- infections graves telles que septicémies pouvant être d'évolution fatale,
- hépatite (inflammation du foie)
- jaunissement de la peau ou décoloration des yeux causé par des problèmes hépatiques ou sanguins (jaunisse).

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

- infection caractérisée par une forte fièvre, une angine, des lésions cutanées et une diminution très importante du nombre de globules blancs (agranulocytose),
- inflammation du pancréas pouvant entraîner une douleur sévère dans l'abdomen et le dos,
- réactions cutanées sévère pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital (Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe).
- réactions allergiques graves,
- inflammation des petits vaisseaux (vascularite, y compris vascularite cutanée nécrosante.),
- atteinte hépatique grave (insuffisance hépatique, destruction des cellules hépatiques), pouvant être fatale.

Effets indésirables de fréquence indéterminée:

- insuffisance rénale,
- diminution anormale du taux d'acide urique dans le sang,
- infertilité masculine réversible,
- lupus cutané (caractérisé par une éruption/une rougeur sur les zones cutanées exposées à la lumière),
- psoriasis (nouveau ou aggravation)

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. Comment conserver Leflunomide Teva

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

N'utiliser pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon : Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Plaquettes thermoformées : Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Leflunomide Teva

- La substance active est le leflunomide
 - chaque comprimé pelliculé de Leflunomide Teva 10 mg contient 10 mg de leflunomide.
- Les autres composants sont :
 - Comprimé nu : lactose monohydraté, povidone, crospovidone type A, amidon de maïs pré-gélatinisé, talc, silice colloïdale anhydre, lactose anhydre et stéarate de magnésium.
 - Pelliculage : dioxyde de titane, polydextrose, hypromellose, citrate de triéthyle et macrogol 8000.

Qu'est ce que Leflunomide Teva et contenu de l'emballage extérieur

Leflunomide Teva 10 mg, comprimé pelliculé se présente sous la forme de comprimés pelliculés blancs, ronds, gravés « 10 » sur une face et « L » sur l'autre face.

Leflunomide Teva conditionnés en flacon est disponible en boîtes de 30 et 100 comprimés pelliculés. Leflunomide Teva conditionnés sous plaquettes thermoformées est disponible en boîtes de 28, 30 et 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Pays-Bas

Fabricant

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út, 13
Debrecen H-4042
Hongrie

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Royaume-Uni

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Pays-Bas

TEVA Santé
Rue Bellocier
89100 Sens
France

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 212 08 90

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

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

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

Notice : information de l'utilisateur

Leflunomide Teva 20 mg, comprimés pelliculés leflunomide

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

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

Dans cette notice :

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

1. Qu'est-ce que Leflunomide Teva et dans quel cas est-il utilisé

Leflunomide Teva appartient à un groupe de médicaments appelés médicaments antirhumatismaux. Il contient la substance active leflunomide.

Leflunomide Teva est utilisé chez l'adulte pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active.

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Leflunomide Teva

Ne prenez jamais Leflunomide Teva

- si vous avez déjà présenté une **réaction allergique** au léflunomide (notamment une réaction cutanée grave, souvent accompagnée de fièvre, de douleur aux articulations, de plaques rouges cutanées ou cloques comme un syndrome de Stevens-Johnson) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6),
- si vous avez un **problème de foie**,
- si vous souffrez d'une maladie qui diminue vos **défenses immunitaires**, (par exemple SIDA),

- si vous avez une **anomalie de moelle osseuse**, ou si vous avez un nombre faible de globules rouges ou blancs dans le sang ou un nombre de plaquettes sanguines diminué, provoquée par une autre cause que polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique
- si vous présentez une **infection grave**,
- si vous avez une **insuffisance rénale modérée à sévère**,
- si vous avez une **sévère diminution des protéines dans le sang** (hypoprotéïnémie),
- si vous êtes **enceinte**, si vous pensez que vous pourriez être enceinte ou si vous **allaitez**.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre **Leflunomide Teva**

- Si vous avez déjà eu un **taux de globules rouges ou blancs bas** (anémie, leucopénie), un **taux de plaquettes bas**, lesquels entraînent une augmentation de vos saignements ou d'apparition de d'ecchymoses (thrombocytopénie), un **mauvais fonctionnement de la moelle osseuse** ou si votre moelle osseuse risque de mal fonctionner, votre médecin vous conseillera de prendre certains médicaments pour accélérer l'élimination de Leflunomide Teva de votre organisme.
- Si vous présentez des **gencives enflées et spongieuses**, vous développez des **ulcérations**, et **perdez vos dents** (maladie infectieuse de la bouche appelée stomatite ulcérate) vous devez consulter votre médecin qui vous conseillera d'arrêter de prendre Leflunomide Teva.
- Si vous **changez de médicament** pour traiter votre polyarthrite rhumatoïde ou si vous avez récemment pris d'autres médicaments pouvant altérer votre foie ou votre sang, votre médecin vous conseillera de prendre certains médicaments pour accélérer l'élimination de Leflunomide Teva de votre organisme ou vous surveillera étroitement au démarrage de la prise de Leflunomide Teva.
- si vous avez déjà eu la **tuberculose** ou si vous avez déjà souffert de maladie pulmonaire interstitielle (maladies des poumons)
- si vous êtes un **homme** désireux d'avoir un enfant. Comme il ne peut être exclu que Leflunomide Teva passe dans le sperme, une contraception fiable doit être utilisée pendant le traitement par Leflunomide Teva. Les hommes désireux d'avoir un enfant doivent contacter leur médecin, qui pourra leur conseiller d'arrêter Leflunomide Teva et de prendre certains médicaments pour éliminer Leflunomide Teva de leur organisme de façon rapide et suffisante.. Un examen biologique devra ensuite être effectué afin de confirmer que Leflunomide Teva a été suffisamment éliminé. Il faudra alors attendre encore au moins 3 mois avant de concevoir un enfant.

Leflunomide Teva peut occasionnellement être à l'origine de problèmes sanguins, de foie, de poumons ou de troubles au niveau des nerfs des bras ou des jambes.. Il peut aussi causer des réactions allergiques ou augmenter le risque d'infection sévère. Pour plus d'information, veuillez lire la rubrique 4 (Quels sont les effets indésirables éventuels).

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Leflunomide Teva

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament

Ceci est particulièrement important si vous prenez :

- **d'autres médicaments habituellement prescrits dans la polyarthrite rhumatoïde**, par exemple le méthotrexate et l'azathioprine (immunosuppresseur), chloroquine et hydroxychloroquine (antipaludéens), les sels d'or (par voie intramusculaire ou orale), la D-pénicillamine car ces médicaments pourraient augmenter le risque de survenue d'effets indésirables.
- de la **colestyramine** (utilisée pour baisser les taux de cholestérol et traiter les démangeaisons associées à une jaunisse) ou du charbon activé car ces médicaments réduisent la quantité de Leflunomide Teva absorbée par l'organisme.
- d'autres médicaments métabolisés par une enzyme appelée CYP2C9, par exemple la **phénytoïne** (utilisée pour traiter l'épilepsie), de la **warfarine** ou de la **phencoumarone** (anticoagulants), du **tolbutamide** (utilisé pour traiter le diabète de type 2). Consultez votre médecin pour savoir si les médicaments que vous prenez sont métabolisés par le CYP2C9.

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

Vaccinations

Si vous devez être vacciné, parlez-en à votre médecin. Certaines vaccinations ne devraient pas être réalisées pendant le traitement par Leflunomide Teva et pendant un certain temps après l'arrêt du traitement.

Leflunomide Teva avec des aliments, boissons et de l'alcool

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

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Leflunomide Teva **si vous êtes enceinte, ou si vous pensez que vous pourriez être enceinte**. Si vous êtes enceinte ou si vous le devenez alors que vous prenez Leflunomide Teva, le risque d'avoir un enfant avec des malformations congénitales graves est augmenté.

Les femmes en âge d'être enceinte **ne doivent pas** prendre Leflunomide Teva **sans utiliser de méthode contraceptive fiable pendant au moins 2 ans après arrêt du traitement**. Ces 2 ans peuvent être réduits à quelques semaines si vous prenez un traitement recommandé par votre médecin permettant d'accélérer l'élimination de Leflunomide Teva de votre organisme.

Si vous pensez **être enceinte** pendant le traitement par Leflunomide Teva, vous devez en avvertir **immédiatement** votre médecin pour faire pratiquer un test de grossesse. Si le test confirme que vous êtes enceinte, votre médecin discutera avec vous du risque pour la grossesse. Votre médecin pourra vous proposer de commencer un traitement qui permet d'éliminer Leflunomide Teva rapidement et suffisamment de votre organisme. Ce traitement peut permettre de diminuer le risque pour votre enfant.

Si après l'arrêt le traitement avec Leflunomide Teva vous **envisagez une grossesse**, il est nécessaire de s'assurer que Leflunomide Teva est bien éliminé de votre organisme avant d'essayer d'être enceinte. Un examen sanguin devra le confirmer. Si Leflunomide Teva a été suffisamment éliminé de votre organisme, vous devez attendre encore au moins 6 semaines avant de débuter une grossesse.

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

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

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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

3. Comment prendre Leflunomide Teva

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

Le médecin qui vous prescrit Leflunomide Teva et qui vous suit pendant le traitement doit être spécialisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

La dose initiale habituelle de Leflunomide Teva est de 100 mg une fois par jour pendant les trois jours. Ensuite, la dose est de 10 ou 20 mg par jour, selon la gravité de la maladie.

Avalez les comprimés **entiers** avec un **verre d'eau**. Leflunomide Teva peut être pris pendant ou en dehors des repas.

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

Vous devrez prendre Leflunomide Teva normalement pendant une période prolongée.

Si vous avez pris plus de Leflunomide Teva que vous n'auriez dû :

Si vous ou une autre personne avalez en une seule fois une grande quantité de comprimés, ou si vous pensez qu'un enfant a avalé des comprimés, contactez immédiatement le service des urgences de l'hôpital le plus proche ou votre médecin. Veuillez vous munir de cette notice, de tous les comprimés restant et du conditionnement de ce médicament pour vous présenter dans le centre hospitalier ou chez le médecin, afin qu'ils sachent quel type de comprimés ont été avalés.

Si vous oubliez de prendre Leflunomide Teva :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose omise.

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

4. Effets indésirables éventuels

Comme tout médicament, ce médicament peut entraîner des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez votre traitement et prévenez immédiatement votre médecin :

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

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez :

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

Effets indésirables fréquents (**peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10**):

- légère augmentation de la pression artérielle,
- diminution du nombre de globules blancs, laquelle augmente la sensibilité aux infections (leucopénie),
- sensations cutanées anormales comme des brûlures, picotements, démangeaisons, fourmillements (paresthésies),
- maux de tête
- étourdissements,
- diarrhée,
- nausées
- vomissements,
- lésions ou inflammation de la muqueuse buccale,
- douleurs abdominales,
- augmentation de la perte des cheveux,
- eczéma,
- éruptions,
- démangeaisons,
- sécheresse cutanée,
- douleur, inflammation et endolorissement généralement aux mains ou poignets,
- augmentation de certaines enzymes dans le sang (créatine phosphokinase).
- perte d'appétit,
- perte de poids (généralement non significative),
- manque ou perte de force (fatigue),
- réactions allergiques légères,
- augmentation des paramètres hépatiques aux examens de sang,
- troubles au niveau des nerfs des bras ou des jambes (neuropathie périphérique)

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

- diminution du nombre de globules rouges pouvant entraîner pâleur et faiblesse ou oppression (anémie),

- diminution du nombre de plaquettes sanguines augmentant le risque de saignements ou d'ecchymoses,
- altérations du goût,
- urticaire,
- rupture tendineuse,
- diminution du taux sanguin de potassium pouvant entraîner une faiblesse musculaire, contraction musculaire ou rythme cardiaque anormal,
- augmentation des graisses dans le sang (cholestérol et triglycérides),
- diminution des taux de phosphate dans le sang,
- Anxiété.

Effets indésirables rares (**peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000**):

- augmentation importante de la pression artérielle,
- diminution importante du nombre de cellules sanguines, pouvant entraîner faiblesse, ecchymoses ou augmenter la sensibilité aux infections,
- diminution importante du nombre de globules blancs pouvant augmenter la sensibilité aux infections (leucopénie)
- troubles sanguins,
- inflammation des poumons (atteinte pulmonaire interstitielle), pouvant être fatale
- augmentation du taux de lactate déshydrogénase (une enzyme du sang).
- infections graves telles que septicémies pouvant être d'évolution fatale,
- hépatite (inflammation du foie)
- jaunissement de la peau ou décoloration des yeux causé par des problèmes hépatiques ou sanguins (jaunisse).

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

- infection caractérisée par une forte fièvre, une angine, des lésions cutanées et une diminution très importante du nombre de globules blancs (agranulocytose),
- inflammation du pancréas pouvant entraîner une douleur sévère dans l'abdomen et le dos,
- réactions cutanées sévère pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital (Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe).
- réactions allergiques graves,
- inflammation des petits vaisseaux (vascularite, y compris vascularite cutanée nécrosante.),
- atteinte hépatique grave (insuffisance hépatique, destruction des cellules hépatiques), pouvant être fatale.

Effets indésirables de fréquence indéterminée:

- insuffisance rénale,
- diminution anormale du taux d'acide urique dans le sang,
- infertilité masculine réversible,
- lupus cutané (caractérisé par une éruption/une rougeur sur les zones cutanées exposées à la lumière),
- psoriasis (nouveau ou aggravation)

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. Comment conserver Leflunomide Teva

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

N'utiliser pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon : Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Plaquettes thermoformées : Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Leflunomide Teva

- La substance active est le leflunomide
 - chaque comprimé pelliculé de Leflunomide Teva 20 mg contient 20 mg de léflunomide.
- Les autres composants sont :
 - Comprimé nu : lactose monohydraté, povidone, crospovidone typeA, amidon de maïs pré-gélatinisé, talc, silice colloïdale anhydre, lactose anhydre et stéarate de magnésium.
 - Pelliculage : dioxyde de titane, hypromellose, macrogol 400, oxyde de fer jaune, polysorbate, laque aluminium jaune de quinoléine, laque aluminium carmin d'indigo.

Qu'est ce que Leflunomide Teva et contenu de l'emballage extérieur

Leflunomide Teva 20 mg, comprimé pelliculé se présente sous la forme de comprimés pelliculés beiges foncés, triangulaires, gravés « 20 » sur une face et « L » sur l'autre face.

Leflunomide Teva conditionnés en flacon est disponible en boîtes de 30 et 100 comprimés pelliculés. Leflunomide Teva conditionnés sous plaquettes thermoformées est disponible en boîtes de 28, 30 et 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Pays-Bas

Fabricant

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hongrie

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG

Royaume-Uni

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

TEVA Santé
Rue Bellocier
89100 Sens
France

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 212 08 90

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

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

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