



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 juin 2015

ARAVA 10 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP: 34009 354 164 7 6)

ARAVA 20 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP: 34009 354 169 9 5)

ARAVA 100 mg, comprimé pelliculé

B/3 (CIP: 34009 354 171 3 8)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Léflunomide
Code ATC (2015)	L04AA13 (immunosuppresseur sélectif)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Le léflunomide est indiqué chez l'adulte : - dans la polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond, - dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif. Un traitement récent ou concomitant avec un autre traitement de fond hépatotoxique ou hématotoxique (par exemple le MTX) 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 notions de bénéfices/risques. Par ailleurs, le remplacement du léflunomide par un autre traitement de fond, sans suivre la procédure de washout, peut augmenter la possibilité de risques additifs d'effets indésirables, même longtemps après l'arrêt du léflunomide. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale : 02 septembre 1999
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes (en rhumatologie ou en médecine interne) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Ces spécialités font l'objet d'un plan de gestion des risques.
Classement ATC (2015)	L : Antinéoplasiques et Immunomodulateurs L04 : Immunosuppresseurs L04A : Immunosuppresseurs L04AA : Immunosuppresseurs sélectifs L04AA13 : Léflunomide

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/08/2010 (JO du 01/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 juillet 2010, la Commission a considéré que le SMR d'ARAVA était important dans les indications de l'AMM. Un avis de modification du RCP qui ne modifiait pas les conclusions antérieures de la Commission concernant les paragraphes: « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacodynamiques » a été rendu le 29 février 2012.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Le léflunomide est indiqué chez l'adulte :

- dans la polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond,
- dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif.

Un traitement récent ou concomitant avec un autre traitement de fond hépatotoxique ou hématotoxique (par exemple le MTX) 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 notions de bénéfices/risques.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées et postérieures au dernier avis de renouvellement du 21 juillet 2010.

Ainsi, dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), une seule revue systématique et méta-analyse¹ publiée en 2012 a été retenue. Elle a porté sur 7 études randomisées contrôlées, menées en aveugle ou double-aveugle, qui ont comparé l'efficacité et la tolérance du léflunomide par rapport au placebo, au méthotrexate-MTX et à la sulfasalazine-SSZ en monothérapie dans le cadre du traitement de la PR. Elle a confirmé la supériorité du léflunomide par rapport au placebo pour soulager les symptômes et les signes de la PR. Les résultats versus le MTX (pas de différence pour la réduction de la plupart des signes et symptômes de la PR y compris la réponse ACR 20 mais supériorité en faveur du léflunomide pour les scores ACR 50 et ACR 70 à 1 an) sont difficiles à interpréter compte tenu de la forte hétérogénéité mise en évidence. Pour la comparaison à la SSZ, une seule étude a été retenue.

La conclusion des auteurs a été que cette méta-analyse n'a pas montré de différence en termes d'efficacité entre le léflunomide et le MTX ou la SSZ mais une supériorité du léflunomide versus le placebo.

A noter que les résultats d'une étude² ayant évalué l'efficacité et la tolérance du léflunomide administré avec ou sans dose de charge chez des patients atteints d'une PR débutante, naïfs de traitement de fond anti-rhumatismal (DMARD) ont été présentés mais ne seront pas décrits car ayant déjà été pris en compte par la Commission dans son avis du 29 février 2012.

Dans le rhumatisme psoriasique, une étude observationnelle³ européenne prospective de 24 semaines réalisée en Allemagne, république tchèque et slovenie a inclut 514 patients. Une réponse au traitement PSARC a été mise en évidence chez 80% des patients à 12 semaines et 86,4% à 24 semaines.

En conclusion, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission sur l'efficacité du léflunomide dans le traitement de la PR et du rhumatisme psoriasique.

04.2 Tolérance

► Issue des études cliniques :

Le laboratoire a fourni une étude observationnelle australienne⁴ dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du méthotrexate (MTX) en association au léflunomide en comparaison au MTX en monothérapie dans le traitement de la PR. Les principaux résultats ne seront pas détaillés dans la mesure où l'administration concomitante du léflunomide et d'autre traitement de fond hépatotoxique comme le MTX n'est pas souhaitable. Au total, 217 patients ont reçu le léflunomide en monothérapie à une posologie moyenne journalière de 17,4 mg dans cette étude. Parmi eux 31 ont arrêté le traitement dont 17 pour événements indésirables (EI).

¹ Golicki D, Newada M, Lis J et al Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. Pol Arch Med Wewn. 2012; 122(1-2):22-32.

² Cutolo M, Bolusiu H and Perdriset G et al. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. Rheumatology 2013 ;52 :1132-40.

³ Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(3):464-70.

⁴ Bird P, Griffiths H, Tymms K et al. The SMILE Study-Safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2013 ; 40 :228-235.

Les résultats de tolérance des autres études cliniques précédemment décrites^{1,2,3} ne remettent pas en cause le profil de tolérance connu du léflunomide.

► Issue de la pharmacovigilance :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et PBRER couvrant la période du 11 septembre 2010 au 10 septembre 2014). Deux signaux ont été identifiés avec le léflunomide, la tuberculose et le DRESS. En conséquence, le RCP a été mis à jour du RCP en mai et septembre 2014.

D'autres signaux ont été identifiés mais sont en cours d'évaluation : l'hyperthyroïdie et le suicide, une incidence de survenue de pneumopathie interstitielle plus élevée au Japon comparativement à l'incidence globale a été identifiée lors d'une étude post-marketing et est en cours d'évaluation.

De plus, les signaux suivants font l'objet d'une surveillance continue à la demande de l'EMA :

- exposition pendant la grossesse ou l'allaitement,
- hépatotoxicité,
- atteintes pulmonaires,
- insuffisance rénale,
- troubles visuels,
- leucoencéphalopathie multifocale progressive,
- cancer du pancréas,
- événements survenant en association ou non avec d'autres traitements de fond,
- myosite.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission du 29 février 2012, des modifications de RCP ont été réalisées notamment :

- 19 mars 2012 : modification de la rubrique 4.4 avec l'ajout d'un paragraphe sur la possibilité de survenue d'une neuropathie périphérique et de la rubrique 4.8 modifiant la fréquence de survenue des neuropathies périphériques de très rare à fréquent.
- 18 décembre 2012 : modification des rubriques 4.4 et 4.8 concernant les réactions cutanées avec ajout de survenue de cas de psoriasis et aggravation de psoriasis, et ajout dans la rubrique 4.8, Réactions cutanées, du lupus érythémateux.
- 22 mai 2014 : ajout du DRESS syndrome dans les rubriques 4.4 et 4.8, Réactions cutanées.
- 25 septembre 2014 : modifications des rubriques 4.3 (contre-indication en cas d'hypersensibilité au tériflunomide, métabolite actif du léflunomide), 4.4 (administration concomitante de tériflunomide non recommandée) et 4.5. suite aux études d'interaction du léflunomide avec la cimétidine et avec le méthotrexate, et aux interactions étudiées avec le métabolite actif tériflunomide. Modification de la rubrique 4.4 avec renforcement des mises en garde concernant le risque de tuberculose et l'évaluation de ce risque avant l'instauration du traitement.

Cf. tableau en annexe.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), ARAVA a fait l'objet de 48 040 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

La prise en charge habituelle de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïde à faible dose) et d'un traitement de fond afin d'entraîner une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire et le handicap ultérieur. Le traitement de fond conventionnel de référence reste le méthotrexate. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance aux divers traitements de fond, il peut être procédé à un changement de traitement de fond pour un autre.

Place du léflunomide selon les recommandations en vigueur

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 juillet 2010, la place du léflunomide dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée, il conserve sa place comme traitement de fond de la PR et du rhumatisme psoriasique.

Concernant la PR, les recommandations de la société américaine de rhumatologie (ACR) de 2012⁵ le situent parmi les traitements de fond non biologiques au même titre que le méthotrexate, l'hydroxychloroquine et la sulfasalazine. Selon les recommandations européennes de l'EULAR⁶ (European League Against Rheumatism) mises à jour en 2013, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être envisagés en 1^{ère} intention en cas de contre-indication (ou intolérance précoce) au MTX. Enfin, selon les recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR)⁷ de 2014, le léflunomide conserve une place en traitement de 1^{ère} ligne de la PR : « chez les patients naïfs de traitement de fond, en cas de contre-indication au méthotrexate ou d'intolérance précoce, le léflunomide ou la sulfasalazine sont une alternative thérapeutique ». En 2^{ème} ligne ou plus, « Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, et en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une combinaison de traitements de fond synthétiques (méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou bien une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. En cas d'échec (ou de contre-indication), un biomédicament doit être envisagé. »

Concernant le rhumatisme psoriasique, selon les recommandations de la Société Française de Rhumatologie⁸ de 2014, les traitements de fond conventionnels (méthotrexate, leflunomide et salazopyrine) peuvent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique.

Pour rappel, en juin 2014, un document d'information dans le cadre du plan de gestion des risques (action de minimisation des risques) a été adressé par le laboratoire après validation par l'ANSM aux médecins prescripteurs afin de leur rappeler les risques les plus importants associés au léflunomide :

- risque d'hépto-toxicité incluant de **très rares cas d'atteinte hépatique sévère pouvant être fatale**
- risque d'hémo-toxicité incluant de **rares cas de pancytopénie, leucopénie, éosinophilie et de très rares cas d'agranulocytose**
- risque d'infections incluant de **rares cas d'infections sévères non contrôlées (sepsis) pouvant être fatales**
- risque de **malformations congénitales** graves si le médicament est administré pendant la grossesse.

⁵ Singh et al. Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research 2012;64:625-639

⁶ Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73:492-509.

⁷ Cécile Gaujoux-Viala et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme(2014). Version en ligne.

⁸ Wendling D, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 2014 ; 81:6-14

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 juillet 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante. Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.

► Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

► Leur rapport efficacité/effets indésirables reste modéré.

► Le méthotrexate reste le traitement de fond conventionnel de référence.

Le léflunomide conserve sa place comme traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique notamment en cas de contre-indication ou d'intolérance précoce au méthotrexate.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ARAVA reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Tableau comparatif des modifications pertinentes du RCP depuis le dernier avis de la Commission du 29 février 2012

Version disponible lors de la précédente évaluation de la Commission	Version 6 novembre 2014
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. [...]	4.3 Contre-indications Hypersensibilité (notamment antécédent de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe) à la substance active, au principal métabolite actif le tériflunomide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. [...]
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <i>Associations avec d'autres traitements</i> 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 (à l'exception du méthotrexate, voir rubrique 4.5) n'a pas été étudiée à ce jour. 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.	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <i>Associations avec d'autres traitements</i> L'utilisation de léflunomide en association avec les antipaludiques utilisés dans les affections rhumatismales (par exemple : chloroquine ou hydroxychloroquine), les sels d'or administrés par voie orale ou intramusculaire, la D-pénicillamine, l'azathioprine ou d'autres immunosuppresseurs y compris les inhibiteurs alpha du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF alpha), n'a pas été suffisamment étudiée à ce jour dans les essais cliniques randomisés (à l'exception du méthotrexate, voir rubrique 4.5). Le risque lié à une association de traitements de fond, en particulier lors de traitement à long terme, est inconnu. Puisque une telle thérapeutique peut conduire à une toxicité additive ou même synergique (exemple : hépato ou hématotoxicité), une association avec un autre traitement de fond (par exemple le méthotrexate) n'est pas souhaitable. L'administration concomitante de tériflunomide et de léflunomide n'est pas recommandée, car le léflunomide est le composé d'origine du tériflunomide.
<i>Réactions cutanées</i> 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, l'Arava 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	<i>Réactions cutanées</i> En cas de stomatite ulcéreuse, l'administration de léflunomide doit être arrêtée. De très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell et de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) ont été rapportés chez les patients traités par léflunomide. Dès qu'une réaction cutanée ou muqueuse est observée, conduisant à suspecter ce type de réactions graves, l'Arava 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).

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
<i>Infections</i> 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. Les patients ayant une réaction positive à la tuberculine doivent être étroitement surveillés en raison du risque de réactivation d'une tuberculose	<i>Infections</i> Les traitements à visée immunosuppressive - tel que le léflunomide - peuvent augmenter la susceptibilité des patients aux infections, y compris les infections opportunistes. Les infections peuvent être de nature plus sévère et, par conséquent, pourront nécessiter un traitement précoce et énergique. En cas de survenue d'une infection sévère non contrôlée, il pourrait s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement par le léflunomide et d'accélérer son élimination par la procédure de washout, décrite ci-dessous. De rares cas de Leucoencéphalite Multifocale Progressive (LMP) ont été rapportés chez des patients recevant du léflunomide parmi d'autres immunosuppresseurs. Avant de commencer un traitement, une recherche de tuberculose active et inactive (« latente ») doit être réalisée chez tous les patients, selon les recommandations locales. Celle-ci peut inclure les antécédents médicaux, un éventuel contact antérieur avec la tuberculose, et/ou un dépistage approprié tel qu'une radiographie pulmonaire, un test à la tuberculine et/ou un test de libération de l'interféron gamma, le cas échéant. Il est rappelé aux prescripteurs qu'il existe un risque de faux négatifs dans les résultats au test à la tuberculine, en particulier chez des patients gravement malades ou immunodéprimés. Les patients présentant des antécédents de tuberculose doivent faire l'objet d'une étroite surveillance en raison de la possibilité d'une réactivation de l'infection.
<i>Réactions respiratoires</i> Des cas d'atteinte pulmonaire interstitielle ont été rapportés au cours du traitement par le léflunomide (voir rubrique 4.8). 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 œuvre d'investigations appropriées.	<i>Réactions respiratoires</i> 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 œuvre d'investigations appropriées
	<i>Neuropathie périphérique</i> Des cas de neuropathie périphérique ont été rapportés chez des patients traités par Arava. La plupart des patients se sont améliorés après l'arrêt d'Arava. 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 Arava développe une neuropathie périphérique, l'arrêt du traitement par Arava et l'instauration de la procédure de washout doivent être envisagés (voir rubrique 4.4).

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

[...]

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 2 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'A 771726 (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'A 771726.

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.

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

[...]

Méthotrexate

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 2 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).

Vaccinations

[...]

Warfarine et autres anticoagulants coumariniques

Des cas d'augmentation du taux de prothrombine ont été rapportés, lorsque le léflunomide et la warfarine étaient co-administrés. Une interaction pharmacodynamique avec la warfarine a été observée avec l'A771726 au cours d'une étude clinique de pharmacologie (voir ci-dessous). De ce fait, en cas d'administration concomitante de warfarine ou d'un autre anticoagulant coumarinique, il est recommandé de suivre et de surveiller étroitement le rapport international normalisé (INR, (International Normalised Ratio).

AINS/corticoïdes

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

Effet d'autres médicaments sur le léflunomide :

Colestyramine ou charbon activé

Il est recommandé aux patients traités par le léflunomide d'éviter de prendre de la colestyramine ou du charbon activé en poudre, ces produits entraînant une baisse

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 P 450) 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 P 450), les taux plasmatiques de l'A 771726 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 le A 771726 inhibe l'activité du cytochrome P 450C9 (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'A 771726 est demeurée dans les limites attendues.

Vaccinations

[...]

rapide et significative des taux plasmatiques de l'A 771726 (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'A 771726.

Inhibiteurs et inducteurs du CYP450

Des études d'inhibition *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains suggèrent que les cytochromes P450 (CYP) 1A2, 2C19 et 3A4 sont impliqués dans le métabolisme du léflunomide. Une étude d'interaction *in vivo* avec le léflunomide et la cimétidine (un inhibiteur faible non spécifique des cytochromes P 450 (CYP)) n'a pas mis en évidence un impact significatif sur l'exposition à l'A771726. Après administration d'une dose unique de léflunomide à des sujets recevant des doses multiples de rifampicine (un inducteur non spécifique des cytochromes P 450), les taux plasmatiques de l'A 771726 ont été augmentés d'environ 40 %, sans modification significative des aires sous la courbe. Le mécanisme en cause n'est pas clairement expliqué.

Effet du léflunomide sur d'autres médicaments :

Contraceptifs oraux

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

pharmacocinétique de l'A 771726 est demeurée dans les limites attendues. Une interaction pharmacocinétique avec les contraceptifs oraux a été observée avec l'A771726 (voir ci-dessous).

Les études d'interactions pharmacocinétique et pharmacodynamique suivantes ont été réalisées avec l'A771726 (principal métabolite actif du léflunomide). Comme une interaction médicamenteuse similaire ne peut pas être écartée avec le léflunomide aux doses recommandées, les résultats d'études suivants ainsi que les recommandations suivantes doivent être pris en compte chez les patients traités par le léflunomide :

Effet sur le répaglinide (substrat du CYP2C8)

Des administrations répétées d'A771726 ont entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC (aire sous la courbe) moyennes du répaglinide (1,7 et 2,4 fois respectivement), ce qui suggère que l'A771726 est un inhibiteur du CYP2C8 in vivo. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les patients traités de façon concomitante par des médicaments métabolisés par le CYP2C8, tels que le répaglinide, le paclitaxel, la pioglitazone ou la rosiglitazone car l'exposition à ces médicaments peut être plus importante.

Effet sur la caféine (substrat du CYP1A2)

Des administrations répétées d'A771726 ont diminué la C_{max} et l'ASC moyennes de la caféine (substrat du CYP1A2) de 18 % et 55 % respectivement, ce qui suggère que l'A771726 pourrait être un inducteur faible du CYP1A2 in vivo. Par conséquent, les médicaments métabolisés par le CYP1A2 (tels que la duloxétine, l'alosétron, la théophylline et la tizanidine) doivent être utilisés avec précaution au cours du traitement, car cela pourrait conduire à une baisse de l'efficacité de ces produits.

Effet sur les substrats du transporteur 3 des anions organiques (organic anion transporter 3, OAT3) Des administrations répétées d'A771726 ont entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC moyennes du céfaclor (1,43 et 1,54 fois, respectivement), ce qui suggère que l'A771726 est un inhibiteur de l'OAT3 in vivo. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante avec des substrats de l'OAT3 tels que le céfaclor, la benzylpénicilline, la ciprofloxacine, l'indométacine, le kétoprofène, le furosémide, la cimétidine, le méthotrexate, la zidovudine.

Effet sur la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) et/ou sur les substrats des polypeptides B1 et B3 transporteurs d'anions organiques (OATP1B1/B3)

Des administrations répétées d'A771726 ont entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC moyennes de la rosuvastatine (2,65 et 2,51 fois, respectivement). Cependant, il n'y a pas eu d'impact apparent de cette augmentation de l'exposition plasmatique à la rosuvastatine sur l'activité de l'HMG- CoA réductase. En cas d'utilisation concomitante, la dose de rosuvastatine ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour. Pour les autres substrats de la BCRP (par ex., le méthotrexate, le topotécan, la sulfasalazine, la daunorubicine, la doxorubicine) et la famille des OATP notamment les

	inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (par ex., la simvastatine, l'atorvastatine, la pravastatine, le méthotrexate, le natéglinide, le répaglinide, la rifampicine), l'administration concomitante devra également être réalisée avec prudence. Les signes et les symptômes d'une exposition excessive aux médicaments devront être étroitement surveillés chez les patients et une réduction de la dose de ces médicaments devra être envisagée si nécessaire. Effet sur les contraceptifs oraux (0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel) Des administrations répétées d'A771726 ont entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC0-24 moyennes de l'éthinylestradiol (1,58 et 1,54 fois, respectivement) et de la Cmax et de l'ASC0-24 moyennes du lévonorgestrel (1,33 et 1,41 fois, respectivement). Bien qu'il ne soit pas attendu que cette interaction ait un impact défavorable sur l'efficacité des contraceptifs oraux, il convient de prendre en considération le type de contraceptif oral utilisé. Effet sur la warfarine (substrat du CYP2C9) Des administrations répétées d'A771726 n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la S-warfarine, ce qui indique que l'A771726 n'est pas un inhibiteur ou un inducteur du CYP2C9. Cependant, une diminution de 25 % du pic de l'INR (International Normalised Ratio) été observée lors de la co-administration de l'A771726 avec la warfarine par comparaison à la warfarine seule. Par conséquent, en cas de co-administration de warfarine, il est recommandé de suivre et de surveiller étroitement l'INR.
4.8 Effets indésirables Les effets indésirables rapportés 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. <i>Infections et infestations</i>	4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de tolérance</u> 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.

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). <i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</i> Le risque d'affections malignes et notamment les syndromes lymphoprolifératifs, est augmenté lors de l'utilisation de certains produits immunosuppresseurs <i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i> 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. <i>Affections du système immunitaire</i> Fréquents : réactions allergiques modérées Très rares : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves, vascularite, y compris vascularite cutanée nécrosante <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> Fréquents : augmentation de la CPK Peu fréquents : hypokaliémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie Rares : augmentation de la LDH Fréquence indéterminée : hypo-uricémie <i>Affections psychiatriques</i> Peu fréquents : anxiété <i>Affections du système nerveux</i> Fréquents : céphalées, étourdissements, paresthésies Très rares : neuropathie périphérique <i>Affections cardiaques</i> Fréquents : augmentation modérée de la pression artérielle Rares : hypertension artérielle sévère <i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	<i>Infections et infestations</i> 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). <i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</i> Le risque d'affections malignes et notamment les syndromes lymphoprolifératifs, est augmenté lors de l'utilisation de certains produits immunosuppresseurs <i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i> 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. <i>Affections du système immunitaire</i> Fréquents : réactions allergiques modérées Très rares : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves, vascularite, y compris vascularite cutanée nécrosante <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> Fréquents : augmentation de la CPK Peu fréquents : hypokaliémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie Rares : augmentation de la LDH Fréquence indéterminée : hypo-uricémie <i>Affections psychiatriques</i> Peu fréquents : anxiété <i>Affections du système nerveux</i> Fréquents : céphalées, étourdissements, paresthésies, neuropathie périphérique <i>Affections cardiaques</i> Fréquents : augmentation modérée de la pression artérielle Rares : hypertension artérielle sévère
---	--

Rares : atteinte pulmonaire interstitielle (y compris des pneumopathies interstitielles), pouvant être fatale. <i>Affections gastro-intestinales</i> 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 <i>Affections hépato-biliaires</i> 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 <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> 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 [...]	<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i> Rares : atteinte pulmonaire interstitielle (y compris des pneumopathies interstitielles), pouvant être fatale. <i>Affections gastro-intestinales</i> 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 <i>Affections hépato-biliaires</i> 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 <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Fréquents : accentuation de la chute naturelle des cheveux, éruption (notamment éruption maculopapulaire), prurit, eczéma, sécheresse cutanée Peu fréquents : urticaire Très rares : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème polymorphe Fréquence indéterminée : lupus cutané érythémateux, psoriasis pustuleux ou aggravation de psoriasis, syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) [...]
---	---