

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arava 20 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg de léflunomide.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 72 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé de couleur jaunâtre à ocre, de forme triangulaire, imprimé avec la mention ZBO sur une 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,
- dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif.

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

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

Posologie

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

gravité (activité) de la maladie.

- Dans le rhumatisme psoriasique : le traitement par le léflunomide est débuté par une dose de charge de 100 mg une fois par jour pendant 3 jours.
La dose d'entretien recommandée est de 20 mg de léflunomide une fois par jour (voir rubrique 5.1).

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

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Le métabolite actif du léflunomide, le A 77 1726, 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 le A 77 1726 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.

Le A 77 1726, métabolite actif du léflunomide, étant fortement lié aux protéines plasmatiques et éliminé par métabolisation hépatique et excrétion biliaire, les taux plasmatiques de A 77 1726 peuvent être plus élevés chez les patients présentant une hypoprotéïnémie. Arava 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 du A 77 1726.

En cas de réactions hématologiques sévères, y compris en cas de pancytopenie, l'Arava 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 : hépto ou hématotoxicité), une association avec un autre traitement de fond (par exemple le méthotrexate) n'est pas souhaitable.

L'administration concomitante de tériflunomide et de léflunomide n'est pas recommandée, car le léflunomide est le composé d'origine du tériflunomide.

Remplacement par d'autres traitements

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

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

Réactions cutanées

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

De très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell et de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) ont été rapportés chez les patients traités par léflunomide. Dès qu'une réaction cutanée ou muqueuse est observée, conduisant à suspecter ce type de réactions graves, 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).

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 recevant du léflunomide parmi d'autres immunosuppresseurs.

Avant de commencer un traitement, une recherche de tuberculose active et inactive (« latente ») doit être réalisée chez tous les patients, selon les recommandations locales. Celle-ci peut inclure les antécédents médicaux, un éventuel contact antérieur avec la tuberculose, et/ou un dépistage approprié tel qu'une radiographie pulmonaire, un test à la tuberculine et/ou un test de libération de l'interféron gamma, le cas échéant. Il est rappelé aux prescripteurs qu'il existe un risque de faux négatifs dans les résultats au test à la tuberculine, en particulier chez des patients gravement malades ou immunodéprimés. Les patients présentant des antécédents de tuberculose doivent faire l'objet d'une étroite surveillance en raison de la possibilité d'une réactivation de l'infection.

Réactions respiratoires

Des cas d'atteinte pulmonaire interstitielle, ainsi que de rares cas d'hypertension pulmonaire ont été rapportés au cours du traitement par le léflunomide (voir rubrique 4.8). Le risque de survenue peut être augmenté chez les patients ayant un antécédent d'atteinte pulmonaire interstitielle.

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

Neuropathie périphérique

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).

Colites

Des cas de colite, y compris de colite microscopique, ont été rapportés chez des patients traités par léflunomide. Devant un patient traité par léflunomide qui présente une diarrhée chronique inexpliquée, des procédures de diagnostic appropriées doivent être effectuées.

Pression artérielle

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

Procréation (recommandations chez l'homme)

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

Il n'existe pas de données spécifiques sur le risque de toxicité fœtale d'origine masculine.

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

Dans chaque cas, les concentrations plasmatiques du A77 1726 sont mesurées une première fois. Ensuite, les taux plasmatiques du A77 1726 doivent être contrôlés après un délai d'au moins 14 jours. Si dans les deux dosages, les concentrations plasmatiques sont inférieures à 0,02 mg/L, et après une période d'attente d'au moins 3 mois, le risque de toxicité fœtale est très faible.

Procédure de washout

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

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'interactions

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

Méthotrexate

Dans une étude conduite chez 30 patients étudiant l'association du léflunomide (à la dose de 10 à 20 mg par jour) au méthotrexate (à la dose de 10 à 25 mg par semaine), une augmentation des enzymes hépatiques de 2 à 3 fois au-delà de la limite supérieure de la normale a été observée chez 5 des 30 patients. Ces anomalies ont été réversibles, chez 2 patients pour lesquels l'administration des deux médicaments a été poursuivie et chez 3 patients pour lesquels le léflunomide seul a été interrompu.

Une augmentation des enzymes hépatiques à plus de 3 fois la valeur supérieure de la normale a été observée chez 5 autres patients. Ces anomalies ont été réversibles, pour 2 d'entre elles alors que les 2 traitements étaient poursuivis et pour les 3 autres après arrêt du léflunomide.

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

Vaccinations

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

Warfarine et autres anticoagulants coumariniques

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

AINS/corticoïdes

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

Effet d'autres médicaments sur le léflunomide :

Colestyramine ou charbon activé

Il est recommandé aux patients traités par le léflunomide d'éviter de prendre de la colestyramine ou du charbon activé en poudre, ces produits entraînant une baisse rapide et significative des taux plasmatiques de l'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 C_{max} et de l' ASC_{0-24} moyennes de l'éthinylestradiol (1,58 et 1,54 fois, respectivement) et de la C_{max} et de l' ASC_{0-24} moyennes du lévonorgestrel (1,33 et 1,41 fois, respectivement). Bien qu'il ne soit pas attendu que cette interaction ait un impact défavorable sur l'efficacité des contraceptifs oraux, il convient de prendre en considération le type de contraceptif oral utilisé.

Effet sur la warfarine (substrat du CYP2C9)
Des administrations répétées d'A771726 n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la S-warfarine, ce qui indique que l'A771726 n'est pas un inhibiteur 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.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le métabolite actif du léflunomide, A 77 1726, est susceptible d'être à l'origine de malformations graves pour l'enfant lorsqu'il est administré pendant la grossesse.
Arava est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

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

Les patientes doivent être informées qu'en cas de retard menstruel, ou autre motif faisant suspecter une grossesse, elles doivent avertir immédiatement leur médecin pour faire pratiquer un test de grossesse. Si celui-ci est positif, le médecin et la patiente doivent discuter du risque pour la grossesse en cours.

Si la procédure du washout décrite ci-dessous est instaurée dès qu'on constate un retard menstruel, il est possible que la diminution rapide du taux sanguin du métabolite actif permette de diminuer le risque que le léflunomide peut avoir pour le fœtus.

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

Chez les femmes sous traitement par le léflunomide et souhaitant avoir un enfant, l'une des modalités suivantes est recommandée, afin de s'assurer que le fœtus n'est pas exposé à des concentrations toxiques du A77 1726 (concentration-seuil inférieure à 0,02 mg/L) :

Période d'attente

Les concentrations plasmatiques du A77 1726 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 du A77 1726 sont mesurées une première fois.

Ensuite, les taux plasmatiques du A 77 1726 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).

Modalité de washout

Après l'arrêt du traitement par le léflunomide :

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

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

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

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

Allaitement

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

Fertilité

Des études chez l'animal ont montré que le léflunomide n'avait pas d'incidence sur la fertilité des mâles ou des femelles, mais des effets toxiques sur les organes de reproduction masculins ont été rapportés dans des études de toxicité à dose répétée (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment avec le léflunomide sont : augmentation modérée de la pression artérielle, leucopénie, paresthésies, céphalées, étourdissement, diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (par exemple stomatite aphteuse ou aphtes

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

Classification des fréquences attendues :

Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); 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

Rare : 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.

Fréquence indéterminée : hypertension pulmonaire.

Affections gastro-intestinales

Fréquents : colites, y compris les colites microscopiques comme la colite lymphocytaire et la colite collagène, diarrhées, nausées, vomissements, lésions de la muqueuse buccale (par exemple stomatite aphteuse ou aphtes buccaux), douleurs abdominales

Peu fréquents: perturbations du goût

Très rares : pancréatites

Affections hépato-biliaires

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

Rares : hépatite, ictère/cholestase

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Peu fréquents : urticaire

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

Fréquence indéterminée : lupus cutané érythémateux, psoriasis pustuleux ou aggravation de psoriasis, syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquents : ténosynovite

Peu fréquents : rupture tendineuse

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée: insuffisance rénale

Affections des organes de reproduction et du sein

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes

Des cas de surdosage prolongé chez des patients ayant pris quotidiennement jusqu'à 5 fois la dose journalière recommandée d'Arava, 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'A 771726 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 A 771726 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 le A 771726, 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 anti-prolifératives.

Pharmacologie animale

Le léflunomide est efficace dans les modèles animaux d'arthrite, ainsi que dans des maladies auto-immunes et en transplantation, principalement s'il est administré en phase de sensibilisation. Il présente des caractéristiques immunomodulatrices / 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 A 771726, actif *in vitro*, et que l'on suppose être le responsable de l'effet thérapeutique.

Mécanisme d'action

Le métabolite actif du léflunomide, le A 77 1726, inhibe l'enzyme humaine dihydroorotate déshydrogénase (DHODH) et a une action anti-prolifératrice.

Efficacité et sécurité clinique

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité d'Arava 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.

Rhumatisme psoriasique

L'efficacité d'Arava a été démontrée dans une étude contrôlée, randomisée, en double-aveugle, étude 3L01, chez 188 patients atteints de rhumatisme psoriasique et traités par léflunomide 20 mg/jour. La durée du traitement était de 6 mois.

Le léflunomide 20 mg/jour a été significativement supérieur au placebo dans la réduction des symptômes de la maladie chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique : le taux de répondeurs PsARC (Critère de Réponse du traitement du Rhumatisme Psoriasique) était de 59 % dans le groupe léflunomide et de 29,7 % dans le groupe placebo à 6 mois ($p < 0,0001$). L'effet du léflunomide sur l'amélioration de la capacité fonctionnelle et sur la réduction des lésions cutanées a été modeste.

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'A 771726, 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 le A 771726. Ce métabolite est responsable de la plupart de l'activité *in vivo* de l'Arava.

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 A 771726 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 du A 771726 (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 du A 771726. 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 du A 771726 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'A 771726 et à la dose quotidienne de léflunomide. A la dose de 20 mg / jour, la concentration plasmatique moyenne du A 771726 à l'équilibre est d'environ 35 $\mu\text{g/ml}$. Les taux d'équilibre plasmatique après doses répétées sont 33 à 35 fois ceux observés après dose unique.

Distribution

Dans le plasma humain, le A 771726 est lié de façon importante aux protéines (à l'albumine). La fraction non liée de l'A 771726 est de 0,62 %. La liaison de l'A 771726 est linéaire pour les concentrations plasmatiques thérapeutiques. La liaison plasmatique de l'A 771726 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'A 771726 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 le A 771726, alors que la fraction non liée de l'A 771726 était doublée ou triplée en présence de tolbutamide. Le A 771726 a déplacé l'ibuprofène, le diclofénac et le tolbutamide, mais la fraction non liée de ces médicaments n'a été augmentée que de 10 à 50 %. Aucun élément n'indique que ces effets aient une signification clinique. En accord avec sa forte liaison protéique, le A 771726 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 (le A 771726) et en plusieurs métabolites mineurs, dont le TFMA (4-trifluorométhylaniline). La biotransformation métabolique du léflunomide en A 771726 et la métabolisation par la suite de l'A 771726 ne sont pas contrôlées par une seule enzyme et ont lieu au niveau des fractions cellulaires microsomiques et cytosoliques. Les études d'interaction avec la cimétidine (inhibiteur non spécifique des cytochromes P 450) et la rifampicine (inducteur non spécifique des cytochromes P 450) montrent, qu'*in vivo*, les enzymes CYP ne sont que faiblement impliquées dans le métabolisme du léflunomide.

Élimination

L'élimination de l'A 771726 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. Le A 771726 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'A 771726. Le principal composant fécal a été l'A 771726.

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'A 771726 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 entéro-hépatique.

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 du A 771726 chez les patients sous DPCA semblent être similaires à ceux constatés chez les volontaires sains. Une élimination plus rapide du A 771726 a été observée chez les patients hémodialysés qui n'était pas due à l'extraction du médicament dans le dialysat.

Insuffisant hépatique

Aucune donnée n'est disponible quant au traitement des patients insuffisants hépatiques. Le métabolite actif A 771726 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'A 771726, 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'A 771726 (concentration à l'état d'équilibre) réduite par rapport aux patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde (voir rubrique 4.2).

Sujet âgé

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Amidon de maïs
Povidone (E1201)
Crospovidone (E1202)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium (E470b)
Lactose monohydraté.

Pelliculage :

Talc (E553b)
Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 8 000
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes thermoformées : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Flacon : Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées : Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium. Contenance : 30 et 100 comprimés pelliculés.

Flacon : Flacon de 100 ml en PEHD à large col, , avec bouchon à vis comportant un déshydratant, contenant soit 30,50 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Allemagne

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

EU/1/99/118/005 – 008
EU/1/99/118/010

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

Date de première autorisation : 02 septembre 1999

Date de dernier renouvellement : 02 septembre 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex, France

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 c(7), de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

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

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Le titulaire de l'AMM s'assurera que tous les médecins qui sont susceptibles de prescrire ou d'utiliser Arava ont reçu la documentation éducationnelle 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.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR / ETUI BLISTER

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arava 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

30 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/118/005 : 30 comprimés
EU/1/99/118/006 : 100 comprimés

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Arava 20 mg

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arava 20 mg comprimés pelliculés
léflunomide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AMM

Sanofi-Aventis

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR / ETUI FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arava 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

30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

Maintenir le récipient bien fermé.

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/118/007 : 30 comprimés
EU/1/99/118/010 : 50 comprimés
EU/1/99/118/008 : 100 comprimés

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Arava 20 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arava 20 mg comprimés pelliculés
léflunomide

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

Chaque comprimé contient 20 mg de léflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

Maintenir le récipient bien fermé.

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/118/007 : 30 comprimés
EU/1/99/118/010 : 50 comprimés
EU/1/99/118/008 : 100 comprimés

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Arava 20 mg, comprimés pelliculés léflunomide

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce qu'Arava et dans quel cas est-il utilisé ?

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

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

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

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Arava ?

Ne prenez jamais Arava

- 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)), ou si vous êtes allergique au tériflunomide (utilisé dans le traitement de la sclérose en plaque),
- si vous avez un problème de **foie**,
- si vous avez **une insuffisance rénale** modérée à sévère,
- si vous avez une sévère diminution des **protéines dans le sang** (hypoprotéinémie),
- si vous souffrez d'une maladie qui diminue vos défenses immunitaires, (par exemple SIDA),
- si vous avez une anomalie de moelle osseuse, ou si vous avez un nombre faible de globules rouges ou blancs dans le sang ou un nombre de plaquettes sanguines diminué,
- si vous présentez **une infection grave**,

- si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous pourriez être enceinte ou si vous allaitez.

Avertissements et précautions

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

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

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

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

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

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Arava

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

Ceci est particulièrement important si vous prenez :

- d'autres médicaments habituellement prescrits dans la **polyarthrite rhumatoïde** [comme les antipaludéens (par exemple chloroquine et hydroxychloroquine), les sels d'or par voie intramusculaire ou orale, la D-pénicillamine, l'azathioprine et d'autres immunosuppresseurs (par exemple le méthotrexate)] car leur association n'est pas souhaitable,
- de la warfarine et d'autres médicaments oraux utilisés pour fluidifier le sang, car une surveillance est nécessaire pour réduire le risque d'effets secondaires de ce médicament,
- du tériflunomide prescrit dans la sclérose en plaques,
- du répaglinide, de la pioglitazone, du natéglinide ou de la rosiglitazone prescrits dans le diabète,
- de la daunorubicine, de la doxorubicine, du paclitaxel ou du topotécan prescrits dans le cancer,
- de la duloxétine prescrite dans la dépression, l'incontinence urinaire ou dans la maladie rénale du patient diabétique,
- de l'alosétron pour la prise en charge de la diarrhée sévère,
- de la théophylline prescrite dans l'asthme,
- de la tizanidine, un relaxant musculaire,
- un contraceptif oral (contenant de l'éthinylestradiol et du levonorgestrel),

- du céfaclor, de la benzylpenicilline (pénicilline G), de la ciprofloxacine prescrits pour les infections,
- de l'indométacine, du kétoprofène prescrits dans la douleur ou l'inflammation,
- du furosémide prescrit dans la maladie cardiaque (diurétique),
- de la zidovudine prescrit dans l'infection à VIH, de la rosuvastatine, de la simvastatine, de l'atorvastatine, de la pravastatine prescrits dans l'hypercholestérolémie (cholestérol élevé),
- de la sulfasalazine prescrite dans la maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou la polyarthrite rhumatoïde,
- **de la colestyramine (utilisée pour traiter les taux élevés de lipides) ou du charbon activé** (utilisé dans le traitement de la diarrhée) car ils réduisent tous deux la quantité d'Arava absorbée par l'organisme et peuvent par conséquent réduire son effet thérapeutique.

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

Vaccins

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

Arava avec des aliments, boissons et de l'alcool

Arava peut être pris pendant ou en dehors des repas.

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

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Arava 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 Arava, le risque d'avoir un enfant avec des malformations congénitales graves est augmenté. Les femmes **en âge de procréer** n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable ne doivent pas prendre Arava.

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

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

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Arava 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.

Arava 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 Arava

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

La dose initiale habituelle d'Arava est de 1 comprimé à 100 mg, une fois par jour, pendant les trois premiers jours. Par la suite, la plupart des patients ont besoin de :

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

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

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

Vous devrez prendre Arava normalement pendant une période prolongée.

Si vous avez pris plus d'Arava que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre Arava

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

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

4. Effets indésirables éventuels

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

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

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

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

- **pâleur**, **fatigue**, tendance accrue aux **ecchymoses**, qui peuvent suggérer l'existence de perturbations sanguines liées à un déséquilibre entre les différents types de cellules constituant le sang,
- **fatigue**, **douleurs abdominales** ou **jaunisse** (coloration jaune des yeux ou de la peau), qui peuvent traduire des affections graves telles 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,

- **toux ou difficultés à respirer.** De tels symptômes peuvent traduire le développement d'une affection du poumon (atteinte pulmonaire interstitielle ou hypertension pulmonaire),
- des picotements inhabituels, une faiblesse ou des douleurs dans les mains ou les pieds. De tels symptômes peuvent traduire des troubles au niveau des nerfs (neuropathie périphérique).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Arava

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

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

Plaquettes thermoformées : A conserver dans l'emballage d'origine

Flacon : Conserver le flacon soigneusement fermé.

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 Arava

- La substance active est le léflunomide. Chaque comprimé contient 20 mg de léflunomide.
- Les autres composants sont : amidon de maïs, povidone (E1201), crospovidone (E1202), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium (E470b), et lactose monohydraté dans le noyau du comprimé, ainsi que du talc (E553b), hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 8000 et oxyde de fer jaune (E172) dans le pelliculage.

Qu'est-ce qu'Arava et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Arava 20 mg sont de couleur jaunâtre à ocre, de forme triangulaire. Sur une face est imprimée la mention : ZB0.

Les comprimés pelliculés sont fournis en plaquettes thermoformées ou en flacons. Des conditionnements de 30, 50 et 100 comprimés sont disponibles.

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 :
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Allemagne

Fabricant :
Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
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

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva

UAB « SANOFI-AVENTIS LIETUVA »
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

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

Autres sources d'informations

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