

Arava®
Léflunomide

Document d'information
à destination des
Médecins



SANOFI

Arava®
Léflunomide

Ce document a pour but de vous rappeler les risques les plus importants auxquels vous devez être sensibilisé lors de la prescription de léflunomide :

- risque d'hépatotoxicité incluant de **très rares cas d'atteinte hépatique sévère pouvant être fatale**
- risque d'hématotoxicité 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 et la conception.

L'information des patients, une surveillance attentive et le suivi des recommandations concernant la procédure d'élimination (wash-out) sont nécessaires pour minimiser ces risques.

Pour toute information complémentaire, Consultez le résumé des caractéristiques produit.

Indications/Contre-indications

Le léflunomide est indiqué chez l'adulte :

- dans le traitement de 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 bénéfiques/risques.

Par ailleurs, le remplacement du Léflunomide par un autre traitement de fond, sans suivre la procédure de wash-out (voir page 8), peut augmenter la possibilité de risques additifs d'effets indésirables, même longtemps après l'arrêt du léflunomide.

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 « Propriétés pharmacodynamiques » dans les mentions légales). 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 « Propriétés pharmacodynamiques » dans les mentions légales).

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 tétriflunomide ou à l'un des excipients mentionnés à l'un des excipients des comprimés.
- patients présentant une insuffisance hépatique: -patients ayant un état d'immunodéficience grave, ou une anémie, une leucopénie, une neutropénie, ou une thrombopénie profonde d'origine autre que la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique.
- patients souffrants d'infections graves (Cf. Mise en garde spéciale et précaution d'emploi).
- 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 0,02mg/l. L'existence d'une grossesse devra être exclue avant la mise en route du traitement par le léflunomide.
- Allaitement maternel.

Information des patients

- Avant de débuter un traitement par le léflunomide, assurez-vous que vos patients ont été avertis des risques les plus importants associés au traitement et des mesures appropriées pour limiter ces risques.
- Remettez-leur la fiche d'information sur les risques de malformations congénitales qui complète les informations de la notice.

Surveillance biologique de routine

- En raison du risque d'hépatite et d'hématotoxicité qui, dans de rares cas, peut être sévère voire fatale, un suivi attentif des paramètres hépatiques et de la numération sanguine avant et pendant le traitement par le léflunomide est essentiel.
- L'administration concomitante du léflunomide et d'un traitement de fond hépatite ou hématotoxique (par exemple méthotrexate) n'est pas souhaitable.

Surveillance des enzymes hépatiques

Analyses

- Contrôler au minimum les ALAT (SGPT)

Fréquence

- Avant le début du traitement
- Puis toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement
- Puis si les enzymes sont stables, toutes les 8 semaines

En cas d'élévation des ALAT

- Entre 2 et 3 fois la limite supérieure de la normale
- Persistante entre 2 et 3 fois la limite supérieure de la normale malgré la diminution de la dose ou > à 3 fois la limite supérieure de la normale
- Il est recommandé de maintenir la surveillance des enzymes hépatiques après l'arrêt du traitement par le léflunomide, jusqu'à ce que les taux plasmatiques des enzymes hépatiques se soient normalisés.

Ajustement de la dose / Arrêt du traitement

- Une diminution de la dose de 20 à 10 mg peut être envisagée et une surveillance doit être réalisée toutes les semaines.
- Arrêter le léflunomide
- Initier la procédure de wash-out (voir page 8) et surveiller les enzymes jusqu'à normalisation

Surveillance hématologique

Analyses

- Numération de la formule Sanguine complète, comportant une numération et une formule leucocytaire et une numération plaquettaire.

Fréquence

- Avant le début du traitement
- Toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois du traitement
- Puis, toutes les 8 semaines

Arrêt du traitement

- Réactions hématologiques sévères incluant la pancytopenie
- Arrêter le léflunomide et tout traitement associé immunosuppresseur
- Initier la procédure de wash-out (voir page 8)

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. 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. des 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 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 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.

Risque de malformations congénitales

- 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.

En conséquence, le léflunomide est contre-indiqué pendant la grossesse.

- Les femmes en âge de procréer, les femmes qui ont un désir de grossesse et les hommes souhaitant procréer doivent être informés du risque de malformations congénitales avec le léflunomide et de la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive efficace. Les mesures à suivre en cas de survenue accidentelle d'une grossesse pendant le traitement ou après l'arrêt du traitement doivent être également discutées. Cette information doit être donnée avant le début du traitement, régulièrement pendant le traitement et après son arrêt.

Recommandations aux patientes

| Statut | Recommandations |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Femmes en âge de procréer | <ul style="list-style-type: none"> Contraception efficace requise pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement |
| <ul style="list-style-type: none"> Retard menstruel Ou Autre motif faisant suspecter une grossesse | <ul style="list-style-type: none"> Les patients doivent avertir immédiatement leur médecin Test de grossesse immédiat Si grossesse confirmée : <ul style="list-style-type: none"> - Arrêt du léflunomide - Initiation de la procédure de wash-out (voir page 8). - Effectuer 2 dosages plasmatiques du métabolite actif A 771726 (voir page 10). - Discuter des risques pour la grossesse en cours. |
| <ul style="list-style-type: none"> Désir de grossesse | <ul style="list-style-type: none"> Discuter des risques avec la patiente et l'informer de la période d'attente nécessaire de 2 ans après l'arrêt du traitement avant de débiter une grossesse. Si la période d'attente sous méthode contraceptive efficace est jugée non réalisable, la mise en place d'une procédure de wash-out peut être recommandée (voir page 8). <ul style="list-style-type: none"> - la colestyramine comme le charbon activé en poudre, utilisés pendant la procédure de wash-out, peuvent modifier l'absorption des oestrogènes et des progestatifs. En conséquence, l'utilisation de méthodes contraceptives autres que les contraceptifs oraux est recommandée pendant la durée entière de wash-out. Effectuer deux dosages plasmatiques du métabolite actif A 771726 (voir page 10). Un délai d'au moins 1 mois après le 2^e dosage plasmatique confirmant l'élimination saine du léflunomide doit être respecté avant la conception (voir page 10) |

Recommandations aux patients

- Compte tenu d'une possible toxicité foetale transmise par le père, il convient d'assurer une contraception efficace pendant le traitement par le léflunomide
- Pour les hommes souhaitant procréer, la même procédure de wash-out et de dosages du métabolite actif A 771726 que celle recommandée pour les patientes devrait être suivie
- Un délai d'au moins 3 mois après confirmation de l'élimination suffisante du léflunomide par le 2^e dosage plasmatique doit être respecté avant la conception (voir page 10)

Procédure de wash-out

- Les concentrations plasmatiques du métabolite actif léfluno-

mide, A 771726, peuvent rester 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

- La procédure de wash-out est recommandée afin d'accélérer par le léflunomide.

l'élimination du métabolite A 771726 lorsqu'il est nécessaire que celui-ci soit éliminé rapidement de l'organisme.

Événements conduisant à une procédure de wash-out

- Réaction hématologique ou hépatique sévère,
- Infections sévères non contrôlées,
- Grossesse - planifiée ou non,
- Réaction cutanée ou muqueuse (par exemple stomatite ulcéreuse), conduisant à suspecter la survenue de réactions graves, telles que syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell, ou syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques),
- Après arrêt du léflunomide et remplacement par un autre traitement de fond antirhumatismal (par exemple méthotrexate) pouvant augmenter le risque de toxicité cumulée,
- Pour toute autre raison nécessitant une élimination rapide du métabolite actif du léflunomide de l'organisme.

Protocole de la procédure de wash-out

Après arrêt du traitement par le Léflunomide :

- Administration de 8 g de colestyramine, 3 fois par jour (24 g par jour)

Pendant 11 jours.

La colestyramine administrée par voie orale à la dose de 8 g trois fois par jour pendant 24 h à 3 volontaires sains a permis d'abaisser les taux plasmatiques du métabolite actif A 771726 d'environ 40 % en 24 h et de 49 % à 65 % en 48 h.

ou

- Administration de 50 g de charbon activé en poudre, 4 fois par jour (200 g

par jour) pendant 11 jours.

L'administration d'une suspension orale de charbon activé par voie orale ou sonde gastrique (50 g toutes les 6 h pendant 24 h) s'est avérée abaisser les taux plasmatiques du métabolite actif A 771726 de 37 % en 24 h et de 48 % en 48 h.

La durée de cette procédure peut être modifiée en fonction des éléments cliniques ou des paramètres biologiques.

Arava[®]
Léflunomide

Dosages plasmatiques à la fin de la procédure de wash-out en cas de Désir de grossesse ou de procréation

Deux tests séparés par un intervalle d'au moins 14 jours doivent être réalisés :

- Si les 2 résultats sont $< 0,02$ mg/l ($0,02$ µg/ml), aucune autre procédure est nécessaire.

Complète de wash-out doit être à nouveau effectuée, suivie de 2 nouveaux dosages à 14 jours d'intervalle.

- Si au moins l'un des 2 résultats est $\geq 0,02$ mg/l, la procédure

Délai avant d'envisager la conception :

Après la procédure de wash-out :

- Pour les femmes : au moins 1 mois après le 2^e dosage $< 0,02$ mg/l
- Pour les hommes : au moins 3 mois après le 2^e dosage $< 0,02$ mg/l

Pour les femmes n'ayant pas suivi la procédure de wash-out :

Après une période d'attente de 2 ans, si deux dosages séparés par un intervalle d'au moins 14 jours ont confirmé des concentrations inférieures à $0,02$ mg/l, le risque tératogène est négligeable.

Information médicale

Veillez étudier attentivement les mentions légales ci-joints et contacter Sanofi-Aventis Maroc pour tout renseignement à l'adresse suivante :
infomed.maroc@sanofi.com

Déclaration des effets indésirables

Tout évènement indésirable rapporté par vos patients doit être déclaré par le biais du système national de déclarations au :

1- centre Marocain antipoison et pharmacovigilance
Tél. : 0801 000 180
Adresse : Rue Lamfedel Cherkaoui, Instituts, Madinate Al Irfane,
B.P. 66 71. Rabat-Rabat, Maroc

ou à

2- L'unité de Pharmacovigilance à Sanofi Maroc.
Route de Rabat (R.P.1) 20250 - Ain Sbâa - Casablanca
Email : pharmacovigilance.maroc@sanofi.com

Arava[®]

Léflunomide



SANOFI