Leflunomide Zentiva®

Document d'information
à destination des

Médecins prescripteurs

ZENTIVA

Leflunomide Zentiva®

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.

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 plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments.

http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

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 bénéfices/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 trois 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 à la substance active (notamment antécédent de syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou érythème polymorphe), au principal métabolite actif le tériflunomide ou à l'un des excipients des comprimés.
- 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.
- Patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, en raison de l'expérience clinique insuffisante dans ce groupe de patients.
- Patients présentant une hypoprotéinémie 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. L'existence d'une grossesse devra être exclue avant la mise en route du traitement par le léflunomide.
- Allaitement maternel.

Leflunomide Zentiva®

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'hépato 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 hépato ou hématotoxique (par exemple méthotrexate) n'est pas recommandée.

Surveillance des enzymes hépatiques

Analyses	Fréquence
• Contrôler au minimum les ALAT (SGPT)	• 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	Ajustement de la dose / Arrêt du traitement
• Entre 2 et 3 fois la limite supérieure de la normale	• Une réduction de la dose de 20 mg/jour à 10 mg/jour peut permettre de poursuivre le traitement par le léflunomide avec une surveillance hebdomadaire
• 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	• Arrêter le léflunomide • Initier la procédure de *wash-out* (voir page 8) et surveiller les enzymes jusqu'à normalisation

Surveillance hématologique

Analyses	Fréquence
• Numération et formule sanguine incluant la formule leucocytaire et la numération plaquettaire	• 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 pancytopénie	• Arrêter le léflunomide et tout traitement associé myélosuppresseur • Initier la procédure de *wash-out* (voir page 8)

Infections

- Les propriétés immunosuppressives du léflunomide peuvent augmenter le risque d'infections, y compris d'infections opportunistes et peuvent dans de rares cas causer des infections sévères non contrôlées (par exemple sepsis) ainsi que des infections sévères par nature telles que la Leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP).
- 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.
- En cas de survenue d'infection sévère non contrôlée, il pourrait être nécessaire d'interrompre le traitement et d'administrer la procédure de *wash-out* (voir page 8).

Risque de malformations congénitales

- Selon des études chez l'animal, le métabolite actif du léflunomide, le A 771726, 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
• Femmes en âge de procréer	• Contraception efficace requise pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement
• Retard menstruel ou • Autre motif faisant suspecter une grossesse	• Test de grossesse immédiat • Si grossesse confirmée : - 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.
• Désir de grossesse	• 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 débuter 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). - la colestyramine comme le charbon activé en poudre, utilisés pendant la procédure de *wash-out*, peuvent modifier l'absorption des œstrogènes 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 2e dosage plasmatique confirmant l'élimination suffisante du léflunomide doit être respecté avant la conception (voir page 10).

Leflunomide Zentiva®

Recommandations aux patients

- Compte tenu d'une possible toxicité fœtale 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 trois mois après confirmation de l'élimination suffisante du léflunomide par le 2e dosage plasmatique doit être respecté avant la conception (voir page 10).

Procédure de *wash-out*

- Les concentrations plasmatiques du métabolite actif du léflunomide, 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 par le léflunomide.
- La procédure de *wash-out* est recommandée afin d'accélérer 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.

Leflunomide Zentiva®

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 deux résultats sont < 0,02 mg/l (0,02 µg/ml), aucune autre procédure n'est nécessaire.
- Si au moins l'un des deux résultats est > 0,02 mg/l, la procédure complète de *wash-out* doit être à nouveau effectuée, suivie de deux nouveaux dosages à 14 jours d'intervalle.

Délai avant d'envisager la conception :

Après la procédure de wash-out :

- Pour les femmes : au moins un mois après le 2e dosage < 0,02 mg/l
- Pour les hommes : au moins trois mois après le 2e dosage < 0,02 mg/l

Pour les femmes n'ayant pas suivi la procédure de *wash-out* : après une période d'attente de deux 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.

Service de renseignement

Un service de renseignement est disponible pour vous fournir des informations sur les dosages plasmatiques du léflunomide.

Veuillez contacter Zentiva France pour plus d'informations

0 800 089 219 Service & appel gratuits

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM signalement-sante.gouv.fr ou dans le Dictionnaire Vidal®).

Leflunomide Zentiva®

7100000303 - 11/2018

ZENTIVA