



COMMUNIQUE DE PRESSE

14 mars 2001

Objet : Arava® (léflunomide) et réactions hépatiques graves.

L'Arava®, commercialisé par les laboratoires Aventis, est indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte. Son métabolite actif est un inhibiteur de l'enzyme dihydroorotate deshydrogénase intervenant dans la synthèse de la pyrimidine. Il possède des propriétés immunomodulatrices et antiprolifératives. Depuis sa commercialisation en septembre 1998 aux Etats-Unis, environ 150 000 patients ont été traités par Arava®. Cette spécialité a reçu l'autorisation de mise sur le marché dans tous les pays membres de l'Union Européenne en septembre 1999. Depuis septembre 1998, des cas d'**atteintes hépatiques graves, parfois fatals**, ont été notifiés : augmentation des enzymes hépatiques, cholestase, hépatite, ictère, cirrhose, hépatite fulminante et nécrose hépatique aiguë. Ces réactions sont survenues dans les 6 premiers mois de traitement.

Les données concernant ces cas indiquent que les précautions d'emploi et les contre-indications de l'Arava® ne sont pas systématiquement respectées. En effet dans 83% des cas, des médicaments réputés hépatotoxiques ont été co-prescrits (AINS, methotrexate). Certains patients traités par Arava® présentaient une atteinte hépatique préalable contre-indiquant sa prescription.

Compte tenu de ces données, le résumé des caractéristiques du produit a été modifié. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) précise que bien que d'autres facteurs aient été présents dans la plupart des cas d'atteintes hépatiques graves, une relation causale avec le léflunomide ne peut être écartée. En conséquence, les recommandations de surveillance doivent être strictement respectées :

- Le léflunomide est contre-indiqué chez les insuffisants hépatiques
- Un traitement concomitant avec le méthotrexate et/ou un autre traitement hépatotoxique peut entraîner un risque accru de réactions hépatiques graves et est déconseillé.
- Les ALAT (SGPT) doivent être contrôlées avant le début du traitement puis tous les mois ou à intervalles plus fréquents 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 quotidienne 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 après réduction de la posologie ou si les ALAT s'élèvent à plus de 3 fois la valeur supérieure de la normale, le léflunomide doit être arrêté et la procédure de washout doit être initiée.
- Si un effet indésirable grave induit par le léflunomide survient ou, si pour une autre raison, le métabolite actif doit être éliminé rapidement (par exemple en cas de gros-

sesse désirée ou non, ou lors d'un remplacement par un autre traitement de fond hépatotoxique tel que le méthotrexate), les procédures de washout et de surveillance (voir tableaux résumés en bas de cette page et dans le RCP) doivent être suivies.

Le 13 Mars 2001, une lettre d'information aux prescripteurs reprenant ces éléments a été adressée par les laboratoires Aventis aux professionnels de santé concernés : rhumatologues hospitaliers et libéraux, médecins internistes hospitaliers, hépatologues hospitaliers et pharmaciens hospitaliers et d'officine. Un communiqué est également disponible sur le site de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) : <http://www.eudra.org>.

Contact : AFSSAPS Tél. 01 55 87 30 18

Résumé des procédures de surveillance des enzymes hépatiques et des procédures d'élimination

Tableau 1 : Surveillance des enzymes hépatiques chez les patients traités par léflunomide (ARAVA)

Surveillance régulière des ALAT (SGPT)	- avant le début du traitement, - tous les mois ou à intervalles plus fréquents pendant les 6 premiers mois de traitement, - ensuite, toutes les 8 semaines.
ALAT (SGPT) entre 2 et 3 N*	- une réduction de la dose quotidienne de 20 à 10 mg peut permettre de poursuivre l'administration du léflunomide, - la surveillance doit être hebdomadaire.
ALAT (SGPT) > 3 N* ou élévation persistante entre 2 et 3 N après réduction de la posologie	- le léflunomide doit être ARRETE, - une procédure de washout doit être débutée immédiatement (la colestyramine - ou le charbon activé - doit être administrée).

N * : limite supérieure de la normale pour le laboratoire ayant fait le dosage

Tableau 2 : Procédure d'élimination

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

Tableau 3 : Circonstances où une procédure d'élimination doit être réalisée

- Remplacement du léflunomide par un autre traitement de fond (par ex. méthotrexate) après l'arrêt du léflunomide,

- Lors de la survenue d'un effet indésirable grave (ex effet indésirable hépatique, hématologique ou réaction allergique),
- En cas de grossesse désirée ou non (parmi d'autres mesures),
- Ou si pour une autre raison, il est nécessaire d'éliminer rapidement de l'organisme, le A771726 (métabolite actif du léflunomide).

Les données figurant dans HosmaT sont présentées uniquement pour faciliter l'accès des professionnels à l'information essentielle.
Aux fins d'interprétation et d'application, seule fait foi la publication de l'AFSSAPS.

<http://www.hosmat.fr>