WORLD HEALTH ORGANIZATION ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

QSM/SKK/IEA.91 11 November 1999

Information Exchange System

Alert No. 91

Leflunomide – reports of pancytopenia and serious skin reactions

European Union. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) has issued a public statement concerning new safety information relating to the antirheumatic drug leflunomide (Arava®: Hoechst).

Leflunomide was granted marketing approval for the European Union on 2 September 1999 but is not yet marketed for the treatment of adult patients with active rheumatoid arthritis as a disease-modifying antirheumatic drug (DMARD). It has been on the market in the United States of America since September 1998 and since then, 16 potential cases of pancytopenia and 9 cases of serious skin reactions have been reported.

The haematological reactions reported with leflunomide may be due to a direct toxicity of the active metabolite of leflunomide while the serious skin reactions may be the consequence of a hypersensitivity reaction to the compound. Furthermore, most of the haematological reactions occurred when leflunomide was administered concomitantly or after treatment with another DMARD or when treatment with leflunomide had just been changed to another DMARD exhibiting haematological toxicity (e.g. methotrexate).

After reviewing the above information, the EMEA wishes to draw attention to the following:

- Recent treatment with hepatotoxic or haematotoxic DMARDs may result in increased adverse effects. Therefore, the balance of risks and benefits has to be carefully considered before treatment with leflunomide is initiated.
- Since the active metabolite of leflunomide is eliminated from the organism slowly, serious undesirable effects may occur (e.g. hepatotoxicity, haematotoxicity or allergic reactions) even if the treatment with leflunomide has been stopped. Therefore, when such toxicity occurs or when switching to another DMARD after treatment with leflunomide or in case of desired pregnancy, a washout procedure (treatment with cholestyramine or active charcoal) should be performed.
- Considering that the risk associated with combination therapy, in particular in long-term treatment, is unknown and since such therapy can lead to additive or even synergistic toxicity, combination of leflunomide with another DMARD (e.g. methotrexate) is not advisable.
- Patients who experience symptoms such as paleness, tiredness, increased proneness to infections, bruising, skin rash or mucous membrane lesions (especially in the mouth) should contact their doctor immediately.
- In the case of a desired pregnancy, patients wishing to become pregnant or father children should inform their doctor beforehand.

As an urgent measure, the patient information has been modified through a rapid procedure at the request of the marketing authorization holder.

Reference: EMEA Public Statement on Leflunomide (Arava) - pancytopenia and serious skin reactions, 25 October 1999 (EMEA/31637/99).

❖

WORLD HEALTH ORGANIZATION ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

QSM/SKK/IEA.91F

le 11 novembre 1999

Information Exchange System

Alert N° 91

Léflunomide – pancytopénie et dermoréactions graves

Union Européenne. L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA) a publié une déclaration à propos des nouvelles informations sur l'innocuité du léflunomide (Arava® : Hoechst), principe actif antirhumatismal.

Ce médicament a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne le 2 septembre 1999, mais il n'est pas encore commercialisé pour le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. Il est sur le marché aux Etats-Unis d'Amérique depuis septembre 1998 et l'on a notifié depuis cette date 16 cas potentiels de pancytopénie et 9 cas de dermoréactions graves.

Les réactions hématologiques notifiées pourraient être dues à une toxicité directe du métabolite actif du léflunomide, tandis que les dermoréactions pourraient être imputables à une hypersensibilité au produit. De plus, la plupart des réactions hématologiques se sont produites lorsque le léflunomide était administré simultanément ou après un traitement avec un autre médicament pour le traitement de fond des affections rhumatismales, ou juste après le passage du léflunomide à un autre médicament de cette classe thérapeutique (méthotrexate par exemple).

Après examen des informations rapportées ci-dessus, l'EMEA souhaite attirer l'attention sur les points suivants :

- L'utilisation récente de principes actifs hépatotoxiques ou hématotoxiques pour le traitement de fond des affections rhumatismales pourrait entraîner une augmentation des effets indésirables. Il convient donc de soupeser soigneusement les avantages et les risques potentiels avant d'instaurer un traitement au léflunomide.
- Comme l'organisme élimine lentement le métabolite actif du léflunomide, de graves effets indésirables peuvent survenir même après l'arrêt du traitement (hépatotoxicité, hématotoxicité, réactions allergiques). C'est pourquoi, lorsque des incidents se produisent, lorsqu'on change de médicament au sein de la même classe thérapeutique, ou encore si la patiente désire être enceinte, il faut avoir recours à un traitement pour éliminer le médicament (avec de la cholestyramine ou du charbon).
- Compte tenu du fait que l'on ne connaît pas le risque lié aux traitements associés, notamment s'ils sont de longue durée, et que ce type de traitement peut entraîner une toxicité cumulée et même synergique, l'association du léflunomide avec un autre médicament de cette classe thérapeutique (comme le méthotrexate) est déconseillée.
- Les patients présentant des symptômes comme de la pâleur, de la fatigue, une propension accrue aux infections, aux ecchymoses, aux éruptions cutanées et aux lésions des muqueuses (notamment dans la bouche) doivent prendre contact immédiatement avec leur médecin.
- Les femmes qui désirent être enceintes et les hommes qui veulent concevoir un enfant doivent avertir leur médecin.

A titre de mesure d'urgence et à la demande du détenteur de l'autorisation de mise sur le marché, les informations destinées aux patients ont été modifiées au moyen d'une procédure rapide.

Référence : Déclarations de l'EMEA sur le Léflunomide (Arava) - pancytopénie et dermoréactions graves, 25 Octobre 1999 (EMEA/31637/99).

❖

CH-1211 GENEVA 27-SWITZERLAND Telegr.: UNISANTE-GENEVA Telex: 415416 OMS Fax 791.07.46 CH-1211 GENEVE 27-SUISSE Télégr.: UNISANTE-GENEV