



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament Arava® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament Arava® (RMA version 07/2018).

**ARAVA®**  
léflunomide

## Brochure pour les Médecins



Le métabolite actif du léflunomide, A771726, provoque probablement des anomalies congénitales graves en cas d'administration pendant la grossesse. Arava est contre-indiqué pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant une période de 2 ans après l'arrêt du traitement.

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP avant de prescrire Arava®. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site [www.afmps.be](http://www.afmps.be), rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament ».

## INTRODUCTION

Arava® (léflunomide) est indiqué pour le traitement des adultes atteints de

- polyarthrite rhumatoïde active, en tant qu'antirhumatisme modificateurs de la maladie (ARMM),
- rhumatisme psoriasique actif.

Un traitement récent ou concomitant avec un ARMM hépatotoxique ou hématotoxique (par ex. méthotrexate) peut entraîner un risque accru d'effets indésirables graves. Par conséquent, un traitement par léflunomide ne sera instauré qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfices/risques.

Par ailleurs, le remplacement du léflunomide par un autre ARMM sans procédure de wash-out peut éventuellement entraîner un risque accru d'effets indésirables, même longtemps après le remplacement.

Dans le cadre de l'enregistrement européen d'Arava® et du plan de gestion du risque de ce produit, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a développé un programme éducatif, dont fait partie cette brochure destinée aux médecins qui prescrivent ou vont prescrire Arava®.

## INFORMER LES PATIENTS

Avant d'instaurer un traitement par Arava®, veuillez vous assurer que le patient a été informé des risques importants qui sont associés à Arava® et des précautions à prendre pour réduire les risques à un minimum.

## BILANS SANGUINS DE ROUTINE

Compte tenu du risque d'hépatotoxicité et d'hématotoxicité (voir tableaux ci-dessous), qui peuvent être graves et même fatales dans de rares cas, il est essentiel d'assurer une surveillance stricte des paramètres hépatiques et de la numération formule sanguine avant et pendant le traitement par Arava®.

Plus d'informations sur la survenue de ces effets indésirables sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (voir annexe).

L'administration concomitante d'ARMM hépatotoxiques ou hématotoxiques (par ex. méthotrexate) n'est pas recommandée.

### Surveillance des enzymes hépatiques

TESTS DE LABORATOIRE	FRÉQUENCE
Les taux d'ALAT (SGPT) doivent au moins être contrôlés	Avant le début du traitement, puis toutes les 2 semaines au cours des 6 premiers mois du traitement
	Ensuite, si les taux sont stables, toutes les 8 semaines
Élévations confirmées des taux d'ALAT	Ajustement de la dose/arrêt
Entre 2 et 3 fois la LSN*	Une réduction posologique de 20 mg/jour à 10 mg/jour peut être autorisée pour permettre l'administration continue d'Arava® sous surveillance hebdomadaire.
Persistance de 2 à 3 fois la LSN malgré la réduction posologique - ou - Taux > 3 fois la LSN	Arrêtez Arava® Lancez une procédure de wash-out (voir rubrique « Procédure de wash-out ») et contrôlez les enzymes hépatiques jusqu'à leur normalisation

\* LSN : limite supérieure de la normale

### Surveillance hématologique

TESTS DE LABORATOIRE	FRÉQUENCE
Numération formule sanguine, y compris numération leucocytaire, différenciation leucocytaire et nombre de thrombocytes	Avant le début du traitement, puis toutes les 2 semaines au cours des 6 premiers mois du traitement
	Ensuite, toutes les 8 semaines
Arrêt	
Réactions hématologiques graves, notamment pancytopenie	Arrêtez Arava® et tout traitement myélosuppresseur concomitant Lancez une procédure de wash-out (voir rubrique « Procédure de wash-out »)

## INFECTIONS

Les propriétés immunosuppressives d'Arava® peuvent rendre les patients plus sensibles aux infections, notamment aux infections opportunistes ; dans de rares cas, elles peuvent donner lieu à des infections non contrôlées (par ex. sepsis) ainsi qu'à des infections graves telles que la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Les patients présentant une réactivité à la tuberculine doivent faire l'objet d'un suivi étroit en raison du risque de tuberculose.

En cas de survenue d'infection grave non contrôlée, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par léflunomide et d'instaurer une procédure de wash-out (voir rubrique « Procédure de wash-out »).

Arava® est par conséquent contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une immunodéficience sévère, par ex. SIDA
- Chez les patients atteints d'infections graves

## GROSSESSE



Les femmes en âge de procréer, les femmes qui souhaitent débiter une grossesse et les hommes qui souhaitent devenir pères doivent être informés du risque d'anomalies congénitales lié à Arava® et de la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive fiable. Veuillez également discuter des mesures à adopter si une grossesse imprévue survenait en cours de traitement ou après l'arrêt du traitement. Ces informations doivent être fournies avant le traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement et après celui-ci.

### Risque d'anomalies congénitales

Les études effectuées chez l'animal donnent à penser que le métabolite actif d'Arava®, A771726, est susceptible de provoquer des anomalies congénitales graves en cas d'administration pendant la grossesse. Par conséquent, Arava® est contre-indiqué pendant la grossesse.

### Femmes

STATUT	RECOMMANDATIONS
Femmes en âge de procréer	Une contraception efficace est requise pendant le traitement et pendant une période de 2 ans après l'arrêt du traitement
En cas de retard des règles ou Si une grossesse est suspectée pour une autre raison	Effectuez immédiatement un test de grossesse  Si la grossesse est confirmée : <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Arrêtez Arava®</li><li>▪ Lancez une procédure de wash-out (voir ci-dessous)</li><li>▪ Mesurez les taux plasmatiques d'A771726 (voir ci-dessous)</li><li>▪ Discutez des risques liés à la grossesse avec la patiente</li></ul>
Femmes souhaitant débiter une grossesse	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Discutez des risques liés à la grossesse avec la patiente et informez-la de l'obligation d'attendre 2 ans après l'arrêt du traitement avant de tomber enceinte. Si ce temps d'attente avec utilisation d'une contraception fiable n'est pas jugé réalisable, il peut être recommandé d'instaurer une procédure de wash-out à titre prophylactique.</li><li>▪ Lancez une procédure de wash-out (voir ci-dessous)</li><li>▪ Mesurez les taux plasmatiques d'A771726 (voir ci-dessous)</li></ul>

## ○ Procédure de wash-out

Lancez la procédure de wash-out (voir rubrique « Procédure de wash-out »), laquelle permet d'éviter le temps d'attente de 2 ans. Toutefois, la colestyramine, tout comme le charbon actif en poudre, peut influencer l'absorption des œstrogènes et des progestatifs ; il est donc recommandé d'utiliser d'autres méthodes contraceptives que la contraception orale pendant toute la période de wash-out.

Si la procédure de wash-out ne peut pas être suivie, la patiente doit utiliser une contraception fiable pendant 2 ans après l'arrêt du traitement avant de pouvoir tomber enceinte.

## ○ Tests réalisés à la fin de la période de wash-out

Deux tests séparés doivent être réalisés à au moins 14 jours d'intervalle.

- Si les résultats des 2 tests donnent des valeurs  $< 0,02 \text{ mg/l}$  ( $0,02 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ), aucune autre procédure n'est requise. Il convient d'attendre un mois et demi entre le premier résultat  $< 0,02 \text{ mg/l}$  et la conception.
- Si les résultats de l'un des deux tests donnent des valeurs  $> 0,02 \text{ mg/l}$  ( $0,02 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ), il faut suivre à nouveau une procédure de wash-out complète, en effectuant 2 tests séparés à 14 jours d'intervalle.

Il convient d'attendre un mois et demi entre la première mesure de concentrations plasmatiques  $< 0,02 \text{ mg/l}$  et la conception.

## Hommes

Compte tenu du risque de toxicité fœtale transmise par le père, une contraception efficace doit être assurée pendant le traitement par Arava®.

Les hommes qui souhaitent devenir pères doivent suivre la même procédure que celle recommandée pour les femmes.

Il convient d'attendre 3 mois entre la première mesure de concentration plasmatique  $< 0,02 \text{ mg/l}$  et la conception.

## PROCÉDURE DE WASH-OUT

Selon toute probabilité, les taux plasmatiques du métabolite actif du léflunomide, A771726, resteront supérieurs à 0,02 mg/l pendant une longue période. Après l'arrêt d'Arava®, on s'attend à ce qu'une période d'environ 2 ans doive s'écouler avant que les concentrations ne descendent en dessous de 0,02 mg/l. La procédure de wash-out décrite dans le tableau ci-dessous est recommandée pour accélérer l'élimination d'A771726, qui doit être éliminé rapidement de l'organisme.

SYMPTÔMES NÉCESSITANT L'INSTAURATION D'UNE PROCÉDURE DE WASH-OUT	PROTOCOLE POUR LA PROCÉDURE DE WASH-OUT
Réactions hématologiques et hépatiques graves	<p>Après l'arrêt du traitement par Arava® :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>8 g de colestyramine, 3 fois par jour (24 g par jour) pendant 11 jours</li> </ul> <p><i>Administrée par voie orale à trois volontaires en bonne santé, à la dose de 8 g 3 fois par jour pendant 24 heures, la colestyramine a provoqué une baisse des taux plasmatiques du métabolite actif A771726 d'environ 40 % en 24 heures et de 49 % à 65 % en 48 heures.</i></p> <p style="text-align: center;">Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>50 g de charbon actif en poudre, 4 fois par jour (200 g par jour) pendant 11 jours</li> </ul> <p><i>L'administration de charbon actif (poudre à partir de laquelle une suspension a été préparée) par voie orale ou par sonde gastrique (50 g toutes les 6 heures pendant 24 heures) a réduit les concentrations plasmatiques du métabolite actif A771726 de 37 % en 24 heures et de 48 % en 48 heures.</i></p> <p>La durée du protocole de wash-out peut être modifiée en fonction des paramètres cliniques et biologiques.</p>
Infections graves non contrôlées (par ex. sepsis)	
En cas de grossesse, planifiée ou non	
Autres symptômes nécessitant l'instauration d'une procédure de wash-out :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Réactions au niveau de la peau et/ou des muqueuses (par ex. stomatite ulcéreuse), avec suspicion de réactions graves telles que syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique</li> <li>Après l'arrêt d'Arava® et remplacement par un autre ARMM (par ex. méthotrexate) susceptible d'accroître la probabilité de risques additifs</li> <li>Pour toute autre raison exigeant l'élimination rapide du métabolite actif d'Arava® de l'organisme</li> </ul>	

### Service de conseil ad hoc

Un service de conseil ad hoc se tient à votre disposition pour toute information sur les tests des taux plasmatiques de léflunomide réalisés chez les patients traités par Arava®. Pour plus d'informations sur ce service de conseil, veuillez contacter le Département d'Information Médicale de Sanofi Belgium au numéro +32 2 710 54 00 (24/7) ou via e-mail à [info.belgium@sanofi.com](mailto:info.belgium@sanofi.com).

### Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation d'Arava® à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site de l'AFMPS, [www.afmps.be](http://www.afmps.be). La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – division Vigilance – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou par e-mail à l'adresse [adversedrugsreactions@afmps.be](mailto:adversedrugsreactions@afmps.be).

Vous pouvez également en informer le service de pharmacovigilance de Sanofi Belgium au numéro +32 2 710 54 00 (24/7) ou par e-mail à l'adresse [pharmacovigilance.belgium@sanofi.com](mailto:pharmacovigilance.belgium@sanofi.com).

*Si vous avez des questions ou si vous souhaitez des exemplaires supplémentaires de ce document, n'hésitez pas à contacter les Informations médicales de Sanofi Belgium au numéro général +32 2 710 54 00.*

*Vous pouvez télécharger ce document directement via [www.afmps.be](http://www.afmps.be) ➔, onglet « Information pour le professionnel » ➔ Matériels RMA approuvés.*