

La Belgique a défini des conditions pour la mise sur le marché du médicament LEFLUNOMIDE SANDOZ. Ce plan obligatoire de réduction des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure adoptée pour garantir une utilisation sûre et efficace de LEFLUNOMIDE SANDOZ (RMA 10/2011).



**NE PAS utiliser pendant la grossesse (voir RCP)**  
**(+ utiliser un moyen contraceptif)**  
**NE PAS utiliser pendant l'allaitement)**

# LEFLUNOMIDE SANDOZ

## MATERIEL EDUCATIF DESTINE AUX MEDECINS

**CONTENU : 1. Résumé des caractéristiques du produit (RCP)**  
**2. BROCHURE DESTINEE AUX MEDECINS**  
**3. Fiche du patient (incluant la notice)**  
(« Informations spécifiques destinées au patient »)

### Indications thérapeutiques

Le léflunomide est indiqué pour le traitement des adultes atteints de

- Polyarthrite rhumatoïde évolutive, en tant qu'agent antirhumatismal modificateur de la maladie (DMARD ou *disease modifying antirheumatic drug*)

Un traitement récent ou concomitant par des DMARD hépatotoxiques (p. 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 bénéfice/risque. Par ailleurs, le remplacement du léflunomide par un autre DMARD sans procédure de sevrage (voir rubrique 4.4) peut éventuellement entraîner un risque accru d'effets indésirables, même longtemps après le remplacement.

### Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active (notamment en cas d'antécédents d'un syndrome de Stevens-Johnson, d'un syndrome de Lyell ou d'un érythème polymorphe), aux arachides, au soja ou à l'un des composants.
- Patients présentant une insuffisance hépatique.
- Patients présentant une immunodéficience sévère, p. ex. SIDA.
- Patients présentant une diminution sévère de la fonction médullaire ou une anémie, une leucopénie, une neutropénie ou une thrombocytopénie significatives dont la cause n'est pas la polyarthrite rhumatoïde.
- Patients atteints d'infections sévères (voir rubrique 4.4).
- Patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère, car l'expérience clinique est insuffisante dans ce groupe de patients.
- Patients présentant une hypoprotéïnémie sévère, p. ex. en cas de syndrome néphrotique.
- Femmes enceintes ou femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable pendant le traitement par léflunomide et après celui-ci, tant que les taux plasmatiques du métabolite actif sont supérieurs à 0,02mg/l (voir rubrique 4.6). **Toute grossesse doit être exclue avant d'instaurer le traitement par léflunomide (test de grossesse) !**
- Femmes qui allaitent (voir rubrique 4.6).

## **Objectif de ce matériel pédagogique (AMR ou Activités de minimisation des risques)**

Les informations figurant dans ce matériel d'information aux médecins relèvent du programme belge de gestion des risques, qui met un matériel d'information à disposition des professionnels de la santé. Ce plan obligatoire de réduction des risques est une mesure adoptée afin de garantir une utilisation sûre de LEFLUNOMIDE SANDOZ ; selon les critères européens, le matériel pédagogique à l'attention des médecins doit inclure les éléments importants suivants :

- Le Résumé des caractéristiques du produit
- Une Brochure destinée aux médecins

La **Brochure destinée aux médecins** doit contenir les messages clés suivants :

- 1) *Qu'il existe un risque de lésions hépatiques graves (qui peuvent être fatales dans de très rares cas) et qu'il est donc important de mesurer régulièrement les taux d'ALT (SGPT) afin de contrôler la fonction hépatique. Les informations fournies dans la Brochure destinée aux médecins doivent inclure des informations sur les procédures de réduction posologique, d'arrêt et de sevrage.*
- 2) *Le risque identifié d'hépto- ou d'hématotoxicité synergique en cas de traitement combiné avec d'autres DMARD (agents antirhumatismaux modificateurs de la maladie ou Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), p. ex. le méthotrexate (notamment de rares cas de pancytopénie , de leucopénie et d'éos inophilie, et de très rares cas d'agranulocytose).*
- 3) *Qu'il existe un risque de tératogénicité (anomalies congénitales graves) et qu'il convient dès lors d'éviter toute grossesse jusqu'à ce que les taux plasmatiques de léflunomide aient atteint un niveau adéquat. Les médecins et les patients doivent être informés du fait qu'un service de conseil ad hoc est disponible pour toute information sur les tests de laboratoire mesurant les taux plasmatiques de léflunomide.*
- 4) *Le risque d'infections, y compris d'infections opportunistes (notamment de rares cas d'infections graves non contrôlées (septicémies) pouvant être fatales), et la contre-indication pour les patients immunodéprimés.*
- 5) *La nécessité de conseiller les patients concernant les risques majeurs associés au traitement par Leflunomide et les précautions appropriées à prendre lors de l'utilisation du médicament.*

Pour réduire ces risques au minimum, il est indispensable de procurer une information aux patients, d'assurer une surveillance étroite et de respecter les recommandations relatives à la procédure de sevrage.

**Les informations de prescription complètes figurent dans le Résumé des caractéristiques du produit approuvé en vigueur pour LEFLUNOMIDE SANDOZ (voir annexe).**

## INFORMATION DES PATIENTS

Avant d'instaurer le traitement par LEFLUNOMIDE SANDOZ, veuillez vous assurer que les patients ont été informés des risques majeurs associés à LEFLUNOMIDE SANDOZ et des précautions nécessaires pour réduire au minimum ces risques. Dans cette optique, le Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a élaboré une brochure spécifique à l'attention des patients, qui complète le document de sécurité existant. Ce document de sécurité doit être remis au patient. Des exemplaires supplémentaires de brochures destinées aux patients peuvent être commandés au moyen du formulaire de commande inséré dans le matériel pédagogique.

## 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 l'hémogramme complet avant et pendant le traitement par LEFLUNOMIDE SANDOZ.

Des informations plus détaillées sur la survenue de ces effets indésirables figurent dans le Résumé des caractéristiques du produit (voir annexe).

L'administration concomitante de LEFLUNOMIDE SANDOZ et de DMARD hépatotoxiques ou hématotoxiques (p. ex. méthotrexate) n'est pas recommandée.

### Surveillance des enzymes hépatiques

TESTS DE LABORATOIRE	FRÉQUENCE
<b>Les taux d'ALT (SGPT) doivent être contrôlés au moins</b>	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.
<b>Elévations confirmées des taux d'ALT</b>	<b>Ajustement de la dose/Arrêt</b>
<b>Entre 2 et 3 fois la LSN*</b>	Une réduction posologique de 20 mg/jour à 10 mg/jour peut être autorisée pour permettre l'administration continue de LEFLUNOMIDE SANDOZ sous surveillance hebdomadaire.
<b>Persistance de 2 à 3 fois la LSN malgré la réduction posologique</b> <b>ou</b> <b>Taux &gt; 3 fois la LSN</b>	<b>Arrêtez LEFLUNOMIDE SANDOZ</b> Lancez une procédure de sevrage (voir rubrique ('Procédure de sevrage')) et contrôlez les enzymes hépatiques jusqu'à leur normalisation

\*LSN : limite supérieure de la normale

### Surveillance hématologique

TEST DE LABORATOIRE	FREQUENCE
Hémogramme complet, y compris numération leucocytaire, différenciation leucocytaire et nombre de thrombocytes.	Avant le début du traitement, puis toutes les 2 semaines durant les 6 premiers mois de traitement.
	Ensuite, toutes les 8 semaines.
<b>Arrêt</b>	
Réactions hématologiques graves, notamment pancytopenie	<b>ARRETEZ</b> LEFLUNOMIDE SANDOZ et tout traitement myélosuppresseur concomitant Lancez une procédure de sevrage (voir rubrique 'Procédure de sevrage')

## INFECTIONS

Les propriétés immunosuppressives de LEFLUNOMIDE SANDOZ 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 (p. ex. septicémies), 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'infections graves non contrôlées, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement par léflunomide et d'instaurer une procédure de sevrage (voir rubrique 'Procédure de sevrage').

LEFLUNOMIDE SANDOZ est contre-indiqué

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


## GROSSESSE

Les femmes en âge de procréer, les femmes qui souhaitent une grossesse et les hommes qui souhaitent devenir pères doivent être informés du risque d'anomalies congénitales lié à LEFLUNOMIDE SANDOZ 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 de LEFLUNOMIDE SANDOZ, A771726, est susceptible de provoquer des anomalies congénitales graves en cas d'administration pendant la grossesse. Par conséquent, LEFLUNOMIDE SANDOZ 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>• <b>ARRETEZ</b> LEFLUNOMIDE SANDOZ</li><li>• Lancez une procédure de sevrage (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 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 sevrage à titre prophylactique.</li><li>• Lancez une procédure de sevrage (voir ci-dessous)</li></ul> Mesurez les taux plasmatiques d'A771726 (voir ci-dessous)

## ○ Procédure de sevrage

Lancez la procédure de sevrage (voir rubrique 'Procédure de sevrage'), laquelle permet d'éviter le temps d'attente de 2 ans. Toutefois, la colestyramine tout comme le charbon actif en poudre peuvent 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 sevrage.

Si la procédure de sevrage 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 sevrage

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

- Si les résultats des 2 tests donnent des valeurs  $< 0,02$  mg/l ( $0,02$  µg/ml), aucune autre procédure n'est requise. Il convient d'attendre un mois et demi entre le premier résultat  $< 0,02$  mg/l et la conception.
- Si les résultats de l'un des deux tests donnent des valeurs  $> 0,02$  mg/l ( $0,02$  µg/ml), il faut suivre à nouveau une procédure de sevrage 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  $< 0,02$  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 LEFLUNOMIDE SANDOZ.

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 concentrations plasmatiques  $< 0,02$  mg/l et la conception.

## *Service de conseil ad hoc et notification des effets indésirables*

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 LEFLUNOMIDE SANDOZ. Adresse du laboratoire responsable de l'analyse sanguine du métabolite actif du léflunomide, A771726

*MVZ Dortmund Dr. Eberhard und Partner*

*Brauhausstr. 4*

*44137 Dortmund*

*Allemagne*

*Tél. : 0231 · 95 72 - 0*

*Fax : 0231 · 57 98 34*

[info@labmed.de](mailto:info@labmed.de)

Notification des effets indésirables lors de l'utilisation LEFLUNOMIDE SANDOZ :

Les professionnels de la santé sont priés de signaler les effets indésirables de LEFLUNOMIDE SANDOZ (traitement combiné) au Centre belge de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (CBPH) de l'AFMPS. La notification peut être effectuée en ligne sur le site [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou au moyen de la « fiche jaune en papier », disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments ainsi que via la publication trimestrielle Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée par courrier au CBPH à l'adresse suivante : AFMPS – CBPH – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40-1060 Bruxelles ; par fax au numéro 02/524.80.01 ; ou par courriel adressé à [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

## PROCEDURE DE SEVRAGE

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 de LEFLUNOMIDE SANDOZ, 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 sevrage décrite dans le tableau ci-dessous est recommandée pour accélérer l'excrétion du métabolite A771726, qui doit être éliminé rapidement de l'organisme.

SYMPTOMES NECESSITANT L'INSTAURATION D'UNE PROCEDURE DE SEVRAGE	PROTOCOLE POUR LA PROCEDURE DE SEVRAGE
Réactions hématologiques et hépatiques graves	<p>Après l'arrêt du traitement par LEFLUNOMIDE SANDOZ :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8g de colestyramine, 3 fois par jour (24g par jour) pendant 11 jours.</li> </ul> <p><i>Administrée par voie orale à trois volontaires en bonne santé, à une 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;"><b>OU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50g de charbon actif en poudre, 4 fois par jour (200g 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 (50g 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 sevrage peut être modifiée en fonction des paramètres cliniques et biologiques.</p>
Infections sévères non contrôlées (par exemple, septicémie)	
Grossesse (planifiée ou non)	
Autres symptômes nécessitant l'instauration d'une procédure de sevrage :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions au niveau de la peau et/ou des muqueuses (par exemple, stomatite ulcéreuse), avec suspicion de réactions graves telles que syndrome de Stevens Johnson ou syndrome de Lyell</li> <li>• Après l'arrêt de LEFLUNOMIDE SANDOZ et remplacement par un autre DMARD (par exemple, le méthotrexate) susceptible d'accroître la probabilité de risques additifs</li> <li>• Pour toute autre raison exigeant l'élimination rapide du métabolite actif de LEFLUNOMIDE SANDOZ de l'organisme.</li> </ul>	

### Abréviation :

ALT=alanine aminotransférase

(Abréviations antérieures :

- GPT=glutamate pyruvate transaminase)
- SGPT=sérum glutamate pyruvate transaminase