

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **AUBAGIO**^{MD}

Comprimés de tériflunomide
14 mg

Agent immunomodulateur

Sanofi Genzyme, une division de sanofi-aventis Canada inc.
2700 Matheson Blvd. East
Mississauga, ON L4W 4V9

Date de révision :
Le 25 janvier 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 200227

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE.....	23
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES	28
TOXICOLOGIE	34
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	37

Pr **AUBAGIO**^{MD}

Comprimés de tériflunomide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé enrobé/14 mg	Amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, hypromellose, laque d'aluminium carmin d'indigo, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, talc, dioxyde de titane et polyéthylène glycol

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes :

AUBAGIO (tériflunomide) est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients qui souffrent de sclérose en plaques (SP) rémittente pour réduire la fréquence des poussées cliniques et retarder l'aggravation de l'invalidité physique.

AUBAGIO ne doit être prescrit que par des médecins qui connaissent bien le diagnostic et la prise en charge de la sclérose en plaques.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'AUBAGIO chez les patients pédiatriques atteints de SP âgés de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées. AUBAGIO n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les études cliniques sur AUBAGIO n'ont pas inclus de patients de plus de 65 ans. AUBAGIO doit être utilisé avec prudence chez les patients de 65 ans et plus. Les médecins qui choisissent de traiter des patients gériatriques doivent tenir compte du fait qu'un traitement par AUBAGIO, dans un contexte où les comorbidités et les médicaments concomitants sont plus fréquents, exige de la circonspection et pourrait nécessiter une surveillance additionnelle ou plus serrée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie).

CONTRE-INDICATIONS

AUBAGIO (tériflunomide) est contre-indiqué chez les patient(e)s qui :

- **souffrent d'une hypersensibilité connue au tériflunomide, au léflunomide (molécule mère) ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la préparation**

- **sont actuellement traités au moyen de léflunomide**
la coadministration du tériflunomide et du léflunomide est contre-indiquée.
- **souffrent d'insuffisance hépatique sévère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Pancréatique)**
- **sont enceintes ou les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle/reproduction).** AUBAGIO peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Toute grossesse doit être écartée avant le début du traitement.
- **souffrent d'immunodéficience (p. ex., sida)**
- **souffrent d'insuffisance médullaire ou d'anémie, de leucopénie, de neutropénie ou de thrombocytopénie significatives**
- **souffrent d'infections actives graves**

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

HÉPATOTOXICITÉ et RISQUE DE TÉRATOGENICITÉ

Hépatotoxicité

Des cas d'anomalies hépatiques sévères, y compris d'insuffisance hépatique fatale, n'ont été signalés que rarement depuis la commercialisation du produit. L'utilisation concomitante d'AUBAGIO et d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques peut entraîner un risque d'anomalies hépatiques sévères. Il faut mesurer les taux de transaminases et de bilirubine dans les six mois qui précèdent le début du traitement par AUBAGIO et surveiller les taux d'ALT au moins tous les mois pendant six mois après le début d'AUBAGIO (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Pancréatique). Si on soupçonne une anomalie hépatique induite par le médicament, cesser AUBAGIO et appliquer une procédure d'élimination accélérée au moyen de cholestyramine ou de charbon activé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Procédure d'élimination accélérée). AUBAGIO est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère. *Les patients qui présentent une maladie du foie préexistante pourraient être exposés à un risque accru d'augmentation des transaminases sériques s'ils prennent AUBAGIO.*

Risque de tératogénicité

Selon des données animales, AUBAGIO peut provoquer de graves anomalies congénitales s'il est utilisé pendant la grossesse. Il faut écarter toute grossesse avant le début du traitement par AUBAGIO. AUBAGIO est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable. Il faut éviter toute grossesse pendant un traitement par AUBAGIO ou avant la fin d'une procédure d'élimination accélérée suite à un traitement par AUBAGIO (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reproduction, Procédure d'élimination accélérée et Populations particulières).

Généralités

Procédure d'élimination accélérée

Le tériflunomide s'élimine lentement du plasma.

Sans procédure d'élimination accélérée, il faut en moyenne huit mois pour atteindre des taux plasmatiques inférieurs à 0,02 mg/L. Toutefois, compte tenu de la variabilité interindividuelle de l'élimination du médicament, il faut parfois jusqu'à deux ans. Une procédure d'élimination accélérée peut être appliquée à n'importe quel moment après l'arrêt d'AUBAGIO.

L'élimination peut être accélérée de l'une des deux façons suivantes :

- administration de 8 g de cholestyramine toutes les 8 heures pendant 11 jours. Si la dose de 8 g de cholestyramine trois fois par jour n'est pas bien tolérée, on peut réduire la dose à 4 g de cholestyramine trois fois par jour.
- administration de 50 g de poudre de charbon activé par voie orale toutes les 12 heures pendant 11 jours.

Si les procédures d'élimination sont mal tolérées, il faut savoir que les jours de traitement ne doivent pas obligatoirement être consécutifs, à moins qu'il faille abaisser rapidement le taux plasmatique de tériflunomide.

À la fin des 11 jours, les deux schémas ont accéléré avec succès l'élimination du tériflunomide, entraînant une baisse de plus de 98 % de ses taux plasmatiques.

L'utilisation de la procédure d'élimination accélérée pourrait entraîner un retour graduel de l'activité de la maladie si le patient répondait au traitement par AUBAGIO.

La cholestyramine et le charbon activé peuvent tous deux interagir avec l'absorption de certains médicaments concomitants et influencer particulièrement sur l'absorption des œstrogènes et des progestatifs, de sorte que la fiabilité des contraceptifs oraux pourrait ne pas être garantie durant une procédure d'élimination accélérée au moyen de cholestyramine ou de charbon activé. On recommande l'utilisation d'une autre méthode contraceptive.

Lactose

Comme les comprimés d'AUBAGIO contiennent du lactose, les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption de glucose-galactose, trois problèmes héréditaires rares, ne doivent pas prendre AUBAGIO.

Cardiovasculaire

Lors des études sur la sclérose en plaques avec témoins sous placebo, le changement moyen de la tension artérielle systolique comparativement aux valeurs de départ a été de 2,6 mm Hg avec AUBAGIO à 14 mg et de -0,8 mm Hg avec le placebo. Le changement de tension artérielle diastolique par rapport aux valeurs de départ a été de 1,8 mm Hg avec AUBAGIO 14 mg et de -0,5 mm Hg avec le placebo.

L'hypertension a été signalée parmi les réactions indésirables chez 4,2 % des patients traités au moyen d'AUBAGIO à 14 mg, comparativement à 2 % des patients sous placebo. Il faut vérifier la tension artérielle avant le début du traitement par AUBAGIO et périodiquement par la suite. Il faut traiter de façon appropriée l'élévation de la tension artérielle durant un traitement par AUBAGIO.

Hématologique

Une baisse moyenne d'environ 15 % du taux de globules blancs (principalement des neutrophiles et des lymphocytes) et d'environ 10 % du taux de plaquettes a été observée lors des essais sur AUBAGIO avec témoins sous placebo comparativement aux valeurs de départ. La baisse de la numération moyenne des globules blancs est survenue au cours des six premières semaines et les numérations de globules blancs sont restées basses durant le traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

La majorité des patients ont connu une remontée des taux de neutrophiles et/ou de lymphocytes en l'espace de moins de huit semaines, qu'ils aient continué ou non de prendre AUBAGIO.

De rares cas de pancytopenie, d'agranulocytose et de thrombocytopénie ont été signalés après la mise en marché du léflunomide. Un risque similaire est à prévoir avec le tériflunomide.

Il faut obtenir une formule sanguine complète (FSC) au cours des six mois précédant le début du traitement par AUBAGIO. La surveillance devrait ensuite se faire en fonction des signes et symptômes évocateurs d'infection, le cas échéant.

Peu importe le contexte où on déciderait de passer d'AUBAGIO à un autre agent comportant un risque de suppression hématologique, ou vice versa, il est recommandé de surveiller les signes de toxicité hématologique en raison de l'exposition systémique concomitante aux deux produits due à la lente élimination plasmatique d'AUBAGIO et de quelques-uns des autres traitements (p. ex., le natalizumab, le fingolimod). Le recours à une procédure d'élimination accélérée peut réduire ce risque lorsqu'on passe à un autre traitement, mais pourrait aussi entraîner un retour de l'activité de la maladie si le patient répondait au traitement par AUBAGIO (voir MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Procédure d'élimination accélérée).

Chez les patients souffrant d'anémie, de leucopénie et/ou de thrombocytopénie préexistante, de même que chez les patients présentant une insuffisance médullaire ou exposés à un risque de suppression médullaire, le risque d'anomalies hématologiques est plus élevé. En présence de tels effets, il faut envisager le recours à une procédure d'élimination accélérée.

Hépatique/Pancréatique

Hépatique

Des dysfonctionnements hépatiques ont été signalés chez certains patients sous tériflunomide lors des essais cliniques. De rares cas d'anomalie hépatique sévère, y compris d'insuffisance hépatique mortelle, ont été signalés après la commercialisation. Les patients souffrant de maladie hépatique préexistante pourraient être exposés à un risque accru de hausse des transaminases sériques lorsqu'ils prennent AUBAGIO. En temps normal, les patients qui souffrent de maladie hépatique aiguë ou chronique préexistante ou dont le taux d'alanine aminotransférase (ALT) sérique atteint plus de deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) avant le début du traitement ne devraient pas être traités par AUBAGIO. AUBAGIO est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère (voir CONTRE-INDICATIONS).

Des hausses des taux d'enzymes hépatiques ont été observées chez les patients traités par AUBAGIO.

Lors d'essais avec témoins sous placebo, des taux d'ALT supérieurs à trois fois la LSN ont été observés chez 44 patients sur 786 (5,6 %) traités par tériflunomide à 14 mg et chez 30 patients sur 806 (3,7 %) sous placebo, durant la période de traitement. Ces élévations sont survenues surtout au cours des six premiers mois de traitement. La moitié des cas sont revenus à la normale sans arrêt du médicament. Dans le cadre des essais cliniques, le tériflunomide était cessé si l'élévation de l'ALT excédait trois fois la LSN lors de deux tests consécutifs.

Parmi les patients chez qui on a cessé AUBAGIO et qui ont été soumis à une procédure d'élimination accélérée lors des essais comparatifs, les taux de transaminases sériques sont revenus à la normale en l'espace d'environ deux mois.

Lors d'essais cliniques comparatifs, un cas grave d'« hépatite toxique » a été signalé chez une patiente de 35 ans. La patiente a présenté un taux d'ALT de 32 fois la LSN accompagné d'un ictère cinq mois après le début du traitement par AUBAGIO à 14 mg. La patiente a été hospitalisée pendant cinq semaines et elle a récupéré après une plasmaphérèse et une procédure d'élimination accélérée par cholestyramine. Même si l'étiologie de l'événement hépatique demeure mal élucidée, dans ce cas-ci, un lien causal avec le tériflunomide est possible.

Chez tous les patients, on doit mesurer les taux de transaminases et de bilirubine sériques dans les six mois qui précèdent le début d'un traitement par AUBAGIO. Il faut vérifier les taux d'ALT au moins tous les mois pendant six mois après le début d'AUBAGIO. Envisager une surveillance additionnelle si AUBAGIO est administré avec d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques. Envisager l'arrêt d'AUBAGIO si l'augmentation des transaminases sériques (plus de trois fois la LSN) est confirmée. Surveiller les taux de transaminases et de bilirubine sériques pendant le traitement par AUBAGIO, particulièrement chez les patients qui présentent des symptômes évocateurs d'une dysfonction hépatique tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie ou ictère et/ou urines foncées inexplicables. Si on soupçonne une anomalie hépatique induite par le tériflunomide, il faut cesser AUBAGIO et appliquer une procédure d'élimination accélérée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée) et effectuer des contrôles hépatiques toutes les semaines jusqu'à normalisation. S'il se révèle peu probable que l'anomalie hépatique soit induite par le

tériflunomide et qu'une autre cause probable est découverte, on peut envisager la reprise du traitement par tériflunomide.

En raison d'un risque d'effets hépatotoxiques additifs, la consommation d'alcool est à éviter durant un traitement par AUBAGIO.

Hypoprotéïnémie

Étant donné que le tériflunomide se lie fortement aux protéines et que sa capacité de fixation dépend des taux d'albumine, on s'attend à ce que les concentrations plasmatiques de tériflunomide non lié soient augmentées chez les patients qui souffrent d'hypoprotéïnémie (par exemple, syndrome néphrotique). Le tériflunomide n'est pas recommandé chez les patients qui souffrent d'hypoprotéïnémie sévère.

Pancréatite

De très rares cas de pancréatite symptomatique aiguë sans autre étiologie ont été signalés chez des patients atteints de SP traités par tériflunomide (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables post-commercialisation). Si on soupçonne que les symptômes de pancréatite aiguë d'un patient sont induits par le médicament, il faut cesser AUBAGIO et appliquer une procédure d'élimination accélérée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée).

Immunitaire

Infections

Les patients qui souffrent d'infections aiguës ou chroniques actives ne doivent pas commencer un traitement tant que ces infections ne sont pas maîtrisées. Si un patient développe une infection grave en cours de traitement par AUBAGIO, il faut envisager une suspension du traitement et l'application d'une procédure d'élimination accélérée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée). Réévaluer les avantages et les risques avant la reprise du traitement. Informer les patients traités par AUBAGIO qu'ils doivent signaler tout symptôme d'infection à un médecin.

AUBAGIO est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'immunodéficience sévère, de maladie médullaire ou d'infections graves non maîtrisées (voir CONTRE-INDICATIONS). Les médicaments dotés d'un potentiel immunomodulateur, comme le tériflunomide, peuvent rendre les patients plus sensibles aux infections, y compris aux infections opportunistes.

Dans des études sur AUBAGIO avec témoins sous placebo, aucune augmentation globale du risque d'infections graves n'a été observée avec le tériflunomide à 14 mg comparativement au placebo, le risque ayant été de 2,5 % dans les deux cas. Toutefois, un cas fatal de septicémie à *Klebsiella pneumoniae* est survenu chez un patient traité par AUBAGIO à 14 mg pendant 1,7 an. Lors d'études cliniques sur AUBAGIO, on a observé des cas de réactivation de l'hépatite à cytomégalovirus. Des infections fatales, notamment une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* et une aspergillose, ont été signalées après la mise en marché du produit chez des patients traités par léflunomide pour une polyarthrite rhumatoïde. La plupart des rapports faisaient néanmoins état d'un facteur de confusion lié à un traitement immunosuppresseur concomitant et/ou à une comorbidité qui, en plus de la polyarthrite rhumatoïde, peuvent prédisposer les patients aux infections.

Lors des études cliniques sur AUBAGIO, des cas de tuberculose ont été observés. Avant de commencer AUBAGIO, procéder à un dépistage de la tuberculose latente chez les patients. L'innocuité d'AUBAGIO chez les personnes souffrant de tuberculose latente est inconnue étant donné que le dépistage de la tuberculose n'a pas été effectué de manière systématique lors des études cliniques. Chez les patients qui obtiennent des résultats positifs au test de dépistage de la tuberculose, il faut administrer le traitement médical standard avant de commencer AUBAGIO.

Hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité, d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques ont été signalés après la commercialisation du produit (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables post-commercialisation).

Il faut aviser le patient de mettre fin au traitement par AUBAGIO et de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition du moindre signe ou symptôme d'anaphylaxie ou d'œdème de Quincke.

Emploi concomitant d'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur

Étant donné que le léflunomide est la molécule mère du tériflunomide, la coadministration d'AUBAGIO avec le léflunomide est contre-indiquée.

Sa coadministration avec des traitements antinéoplasiques ou immunosuppresseurs n'a pas fait l'objet d'évaluations et n'est pas recommandée en raison du risque potentiel d'effets additifs sur le système immunitaire.

Changement de traitement pour AUBAGIO ou après AUBAGIO

Compte tenu des données cliniques liées à l'administration concomitante d'AUBAGIO et d'un interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère, aucune période d'attente n'est requise lorsqu'on amorce le traitement par AUBAGIO après un traitement par un interféron bêta ou l'acétate de glatiramère ou lorsqu'on amorce un traitement par un interféron bêta ou l'acétate de glatiramère après un traitement par AUBAGIO.

Pour les cas où le patient passe d'AUBAGIO au natalizumab ou au fingolimod, ou vice versa : voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique.

Compte tenu des caractéristiques et de la durée des effets immunosuppresseurs de l'alemtuzumab, il n'est pas recommandé d'amorcer un traitement par AUBAGIO après un traitement par l'alemtuzumab à moins que les avantages du traitement par AUBAGIO ne l'emportent nettement sur les risques pour le patient.

Vaccination

Deux études cliniques ont montré que les patients traités par tériflunomide développaient des réponses immunitaires appropriées lorsqu'ils recevaient des vaccins au moyen de néoantigènes inactivés (primovaccination) ou des vaccins de rappel (réexposition). On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'efficacité ou l'innocuité des vaccins vivants chez les patients traités par AUBAGIO. La vaccination au moyen de vaccins vivants n'est toutefois pas recommandée. La

longue demi-vie d'AUBAGIO doit entrer en ligne de compte lorsqu'on envisage d'administrer un vaccin vivant après l'arrêt d'AUBAGIO.

Neurologique

Neuropathie périphérique

Lors d'études avec témoins sous placebo, des cas de neuropathie périphérique (poly- et mononeuropathie [p. ex., syndrome du canal carpien]) ont été signalés plus souvent chez les patients traités par tétriflunomide que chez les patients sous placebo. Dans les études pivots avec témoins sous placebo, l'incidence de la neuropathie périphérique confirmée par des tests de conduction nerveuse a été de 2,2 % (15 patients sur 685) dans le groupe sous tétriflunomide à 14 mg, contre 0,6 % (quatre patients sur 708) dans le groupe sous placebo. Le traitement a été cessé chez deux patients qui présentaient une neuropathie périphérique confirmée alors qu'ils prenaient du tétriflunomide à 14 mg ; l'un d'eux s'est rétabli après l'arrêt du traitement. L'autre cas de neuropathie périphérique n'est pas rentré dans l'ordre avec la poursuite du traitement. On a aussi signalé des cas de neuropathie périphérique chez des patients traités par léflunomide.

Un âge de plus de 60 ans, la prise concomitante de médicaments neurotoxiques et le diabète peuvent accroître le risque de neuropathie périphérique. Si un patient traité par AUBAGIO présente des symptômes compatibles avec une neuropathie périphérique, par exemple des engourdissements ou des picotements bilatéraux des mains ou des pieds, envisager l'arrêt du traitement par AUBAGIO et appliquer une procédure d'élimination accélérée.

Respiratoire

Une pneumopathie interstitielle, notamment une pneumonie interstitielle aiguë, a été signalée avec la prise d'AUBAGIO après la commercialisation du produit.

Une pneumopathie interstitielle et l'aggravation d'une maladie pulmonaire interstitielle ont été signalées durant le traitement par léflunomide, la molécule mère du tétriflunomide. La pneumopathie interstitielle est une maladie potentiellement mortelle qui peut apparaître subitement n'importe quand durant le traitement où le tableau clinique est variable. Le risque est plus élevé chez les patients qui ont déjà souffert de pneumopathie interstitielle.

L'apparition ou l'aggravation de symptômes pulmonaires tels que toux et dyspnée persistantes, avec ou sans fièvre, peuvent justifier l'arrêt du traitement et des examens plus approfondis, selon le cas. S'il est nécessaire d'arrêter la prise du médicament, on devrait envisager le début d'une procédure d'élimination accélérée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée**).

Fonction sexuelle/reproduction

Utilisation chez les femmes en âge de procréer

AUBAGIO est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable. Si la patiente devient enceinte alors qu'elle prend ce médicament, il faut l'informer du risque potentiel pour le fœtus. Si la grossesse survient durant le traitement, le médicament doit être cessé immédiatement et il faut appliquer une

procédure d'élimination accélérée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée). Dans ces conditions, il faut préférentiellement adresser la patiente à un obstétricien-gynécologue qui connaît la toxicité pour l'appareil reproducteur pour un examen plus approfondi et des conseils.

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur AUBAGIO chez les femmes enceintes.

Toutefois, selon des études menées chez l'animal, AUBAGIO peut accroître le risque de mort fœtale et d'effets tératogènes s'il est administré à des femmes enceintes (voir TOXICOLOGIE, Tératogénicité). Dans des études sur des animaux, le tériflunomide s'est révélé sélectivement tératogène et embryolétal chez plusieurs espèces lorsqu'il était administré à des femelles gravides à des doses inférieures aux doses cliniques.

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas commencer à prendre AUBAGIO tant que toute grossesse n'a pas été écartée et tant qu'il n'a pas été confirmé qu'elles utilisent une méthode contraceptive fiable (voir CONTRE-INDICATIONS). Avant de commencer un traitement par AUBAGIO, il faut bien renseigner la patiente au sujet du risque potentiel grave pour le fœtus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'hépatotoxicité et de tératogénicité). Il faut informer la patiente que si ses règles ont le moindre retard ou si elle a une quelconque raison de soupçonner qu'elle est enceinte, elle doit en avvertir son médecin immédiatement et subir un test de grossesse; et si le test est positif, le médecin et la patiente devront discuter du risque pour le fœtus.

À l'arrêt d'AUBAGIO, toutes les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable doivent subir une procédure d'élimination accélérée. Les femmes traitées par AUBAGIO qui souhaitent devenir enceintes doivent cesser AUBAGIO et se soumettre à une procédure d'élimination accélérée, ce qui inclut une confirmation que les taux plasmatiques de tériflunomide diminuent à au moins 0,02 mg/L. Les concentrations plasmatiques de tériflunomide inférieures à 0,02 mg/L chez l'être humain sont présumées comporter un risque minime.

AUBAGIO peut faire augmenter la concentration plasmatique des contraceptifs oraux par un facteur de 1,54. Par conséquent, il faut porter attention au type ou à la dose de contraceptifs oraux utilisés (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Utilisation chez l'homme

Du tériflunomide a été détecté dans le sperme humain. Aucune étude n'a été menée chez des animaux pour évaluer le risque de toxicité fœtale médié par le géniteur. Pour réduire tout risque possible, les hommes qui ne souhaitent pas concevoir un enfant et leurs partenaires de sexe féminin doivent utiliser une méthode contraceptive fiable. Les hommes qui souhaitent concevoir un enfant doivent cesser de prendre AUBAGIO et subir une procédure d'élimination accélérée pour ramener leur taux plasmatique de tériflunomide à moins de 0,02 mg/L.

Cutané

Aucun cas de réaction cutanée sévère n'a été associé à AUBAGIO lors des essais cliniques. De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell, dont un cas mortel de

syndrome de Lyell, ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients atteints de SP traités par AUBAGIO. De très rares cas de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS) ont également été signalés chez des patients traités par léflunomide, la molécule mère.

En présence d'une stomatite ulcéreuse, le traitement par AUBAGIO doit être interrompu. Dès que des réactions cutanées et/ou muqueuses laissent supposer une réaction grave et généralisée (syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell), il faut cesser l'administration d'AUBAGIO et de tout autre médicament possiblement en cause, puis appliquer sans délai une procédure d'élimination accélérée. La reprise ultérieure du traitement par AUBAGIO est contre-indiquée dans de tels cas.

Populations particulières

Femmes enceintes

AUBAGIO est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle/reproduction).

On ne dispose d'aucune étude adéquate et bien contrôlée sur AUBAGIO chez les femmes enceintes.

Toutefois, selon des études menées chez l'animal, AUBAGIO peut accroître le risque de mort fœtale ou d'effets tératogènes lorsqu'il est administré à des femmes enceintes (voir TOXICOLOGIE, Tératogénicité).

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas commencer à prendre AUBAGIO tant que toute grossesse n'a pas été écartée et tant qu'il n'a pas été confirmé qu'elles utilisent une méthode contraceptive fiable. Avant de commencer un traitement par AUBAGIO, il faut bien renseigner les patientes au sujet du risque potentiel grave pour le fœtus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle/reproduction).

Registre des grossesses

Un registre des grossesses a été mis sur pied pour recueillir des renseignements au sujet de l'exposition à AUBAGIO durant la grossesse. On encourage les médecins à inscrire les femmes enceintes au registre des grossesses AUBAGIO; les femmes enceintes peuvent elles-mêmes s'inscrire aussi au registre des grossesses AUBAGIO, en composant le 1-800-745-4447, option 2.

Travail et accouchement

On ne dispose d'aucune donnée adéquate sur les effets d'AUBAGIO sur le travail et l'accouchement chez les femmes enceintes.

Femmes qui allaitent

Selon des études menées chez l'animal, le tériflunomide passe dans le lait maternel.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné que de nombreux médicaments le sont et en raison du risque de réactions indésirables graves associées à

AUBAGIO chez les nourrissons allaités, il faut décider soit de cesser l'allaitement, soit de cesser le médicament en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'AUBAGIO chez les patients pédiatriques atteints de SP âgés de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées. AUBAGIO n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans)

Les études cliniques sur AUBAGIO n'ont pas inclus de patients de plus de 65 ans. AUBAGIO doit être utilisé avec prudence chez les patients de 65 ans et plus. Les médecins qui choisissent de traiter des patients gériatriques doivent tenir compte du fait qu'un traitement par AUBAGIO, dans un contexte où la comorbidité et la polypharmacie sont plus fréquentes, exige de la circonspection et pourrait nécessiter une surveillance additionnelle ou plus serrée.

Insuffisance hépatique

AUBAGIO est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/pancréatique). La présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée n'a exercé aucun impact sur la pharmacocinétique du tériflunomide. Aucun ajustement posologique n'est à prévoir pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale sévère n'a exercé aucun impact sur la pharmacocinétique du tériflunomide. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère qui sont dialysés n'ont fait l'objet d'aucune évaluation. Le tériflunomide n'est pas recommandé chez cette population.

Surveillance et essais de laboratoire

- Il faut vérifier la tension artérielle avant le début du traitement par AUBAGIO et périodiquement par la suite. Il faut réguler de façon appropriée la tension artérielle durant un traitement par AUBAGIO.
- Il faut obtenir une formule sanguine complète (FSC) avant le début du traitement par AUBAGIO. La surveillance devrait ensuite se faire en fonction des signes et symptômes évocateurs d'une infection.
- Il faut mesurer les taux de transaminases et de bilirubine dans les six mois qui précèdent le début du traitement par AUBAGIO. Surveiller les taux d'ALT au moins tous les mois pendant six mois après le début d'AUBAGIO.
- Il faut obtenir un test de grossesse négatif avant le début du traitement par AUBAGIO.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les réactions indésirables les plus fréquentes suivantes ont été signalées chez ≥ 10 % des sujets du groupe sous tériflunomide à 14 mg et représentent une différence ≥ 1 % comparativement au placebo : alopecie, diarrhée, augmentation de l'ALT et nausées.

Le tériflunomide est le principal métabolite du léflunomide. Le profil d'innocuité du léflunomide chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde pourrait être pertinent lorsqu'on prescrit le tériflunomide aux patients atteints de SP.

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

En tout, 786 patients sous tériflunomide à 14 mg une fois par jour et 806 patients sous placebo ont constitué la population utilisée pour la vérification de l'innocuité dans l'analyse regroupée des études comparatives chez des patients souffrant de SP rémittente (voir ESSAIS CLINIQUES).

Tableau 1 : Réactions indésirables lors des études comparatives (survenues chez ≥ 1 % des patients et signalées avec le tériflunomide à 14 mg à un taux ≥ 1 % supérieur par rapport au placebo)

CLASSEMENT PAR SYSTÈMES ET ORGANES PRINCIPAUX	Tériflunomide	
	14 mg (n = 786)	Placebo (n = 806)
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
Grippe	72 (9,2 %)	60 (7,4 %)
Sinusite	47 (6,0 %)	31 (3,8 %)
Gastro-entérite virale	23 (2,9 %)	11 (1,4 %)
Herpès buccal	19 (2,4 %)	10 (1,2 %)
TROUBLES DES SYSTÈMES SANGUIN ET LYMPHATIQUE		
Neutropénie	54 (6,9 %)	13 (1,6 %)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Paresthésies	66 (8,4 %)	57 (7,1 %)
Syndrome du canal carpien	16 (2,0 %)	8 (1,0 %)
TROUBLES VASCULAIRES		
Hypertension	33 (4,2 %)	16 (2,0 %)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX		
Dyspnée	13 (1,7 %)	5 (0,6 %)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Diarrhée	113 (14,4 %)	63 (7,8 %)
Nausées	97 (12,3 %)	63 (7,8 %)
Douleur abdominale haute	44 (5,6 %)	35 (4,3 %)
Maux de dents	25 (3,2 %)	15 (1,9 %)
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS		
Alopécie	111 (14,1 %)	35 (4,3 %)
Érythème	39 (5,0 %)	27 (3,3 %)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DES TISSUS CONJONCTIFS		
Douleur musculosquelettique	28 (3,6 %)	19 (2,4%)
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES		
Pollakiurie	16 (2,0 %)	8(1,0 %)

CLASSEMENT PAR SYSTÈMES ET ORGANES PRINCIPAUX	Tériflunomide	
	14 mg (n = 786)	Placebo (n = 806)
Terme préféré (%)		
TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET MAMMAIRES		
Ménorragie	12 (1,5 %)	3 (0,4 %)
TESTS ET ANALYSES		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	110 (14,0 %)	62 (7,7 %)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	24 (3,1 %)	10 (1,2 %)
Perte de poids	21 (2,7 %)	8 (1,0 %)
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	18 (2,3 %)	7 (0,9 %)
Baisse de la numération des neutrophiles	17 (2,2 %)	8 (1,0 %)
Baisse de la numération des lymphocytes	11 (1,4 %)	2 (0,2 %)

Les réactions indésirables survenues pendant le traitement les plus souvent signalées (chez > 1 % des patients traités par AUBAGIO) et ayant entraîné l'arrêt du traitement sont : la neutropénie (8 cas : 1,0 %), l'alopécie (12 cas; 1,5 %) et l'augmentation de l'alanine aminotransférase (14 cas; 1,7 %).

Décès d'origine cardiovasculaire

Quatre décès d'origine cardiovasculaire, dont trois morts subites et un infarctus du myocarde chez un patient qui avait des antécédents d'hyperlipidémie et d'hypertension, ont été signalés chez les près de 2 600 patients de la base de données pré-commercialisation exposés à AUBAGIO. Ces décès d'origine cardiovasculaire sont survenus durant les volets de prolongation d'études non comparatives entre un et neuf ans suivant le début du traitement. Aucun lien n'a été établi entre le tériflunomide et les décès d'origine cardiovasculaire.

Hypophosphatémie

Lors des essais cliniques, 17 % des sujets traités par tériflunomide à 14 mg ont présenté une hypophosphatémie légère ($\geq 0,6$ mmol/L et < la limite inférieure de la normale), comparativement à 6 % des sujets sous placebo; 5 % des sujets traités par tériflunomide à 14 mg ont présenté une hypophosphatémie modérée ($\geq 0,3$ mmol/L et < 0,6 mmol/L), comparativement à 1 % des sujets sous placebo. Aucun sujet sous tériflunomide à 14 mg n'a présenté un taux de phosphore sérique < 0,3 mmol/L.

Le changement moyen du taux de phosphore inorganique au fil du temps par rapport aux valeurs de départ a témoigné d'un effet du tériflunomide comparativement au placebo. La baisse du phosphore inorganique dans les groupes sous tériflunomide s'est manifestée dès la semaine 2. Avec le tériflunomide, le taux de phosphore inorganique moyen a diminué constamment au cours des six à 12 premières semaines et s'est stabilisé par la suite jusqu'à la fin de l'étude. À la semaine 12, les changements moyens des taux de phosphore inorganique par rapport aux valeurs de départ étaient de -0,01 mmol/L et de -0,14 mmol/L avec le placebo et le tériflunomide à 14 mg, respectivement.

Alopécie

L'alopécie a été signalée sous forme de raréfaction des cheveux, de baisse de la densité pileuse, de perte de cheveux, associées ou non avec un changement de la texture capillaire, chez 14,6 % des patients traités par tériflunomide à 14 mg, contre 4,5 % des patients sous placebo. La plupart des cas ont été décrits comme une manifestation diffuse ou généralisée affectant le cuir chevelu (aucune perte de tous les cheveux n'a été signalée) et sont survenus le plus souvent au cours des six premiers mois; la situation est rentrée dans l'ordre chez 100 patients sur 115 (87 %) traités par tériflunomide à 14 mg. La plupart des cas sont rentrés dans l'ordre en cours de traitement. Les abandons en raison de l'alopécie ont été de 1,5 % dans le groupe sous tériflunomide à 14 mg, contre 0,1 % dans le groupe sous placebo.

Effets indésirables post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation d'AUBAGIO :

Réactions d'hypersensibilité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Hypersensibilité)

- Réactions immédiates ou retardées, dont certaines ont été sévères (p. ex., anaphylaxie et œdème de Quincke)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cutané)

- Réactions cutanées sévères incluant le syndrome de Lyell et le syndrome de Stevens-Johnson

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

- Maladie pulmonaire interstitielle

Troubles gastro-intestinaux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Pancréatique, Cutané)

- Stomatite (p. ex., aphtheuse ou ulcéreuse)
- Pancréatite

Troubles hépatiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité et risque de tératogénicité)

- Insuffisance hépatique

Comme la déclaration des effets observés après la commercialisation n'est pas obligatoire et que la taille de la population visée est incertaine, on ne peut pas toujours en évaluer la fréquence avec exactitude.

Résultats anormaux aux analyses hématologiques

Lors des études comparatives, une numération des neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$ a été observée chez 16 % des patients traités par AUBAGIO à 14 mg, comparativement à 6 % des patients sous placebo; une numération des lymphocytes $< 0,8 \times 10^9/L$ a été observée chez 11 % des patients sous AUBAGIO à 14 mg, comparativement à 6 % des patients sous placebo.

Tableau 2 : Résultats anormaux aux analyses hématologiques

	Tériflunomide à 14 mg (n = 786)	Placebo (n = 806)
Numération des neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$	125/783 (16 %)	48/804 (6 %)
Numération des lymphocytes $< 0,8 \times 10^9/L$	88/783 (11 %)	48/804 (6 %)
Numération des lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/L$	19/783 (2,4 %)	5/804 (0,6 %)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La principale voie de biotransformation du tériflunomide est l'hydrolyse, l'oxydation étant une voie mineure, avec participation limitée des enzymes du cytochrome P450 (CYP) ou des monoamine oxydases de la famille des flavines.

Comme le léflunomide est la molécule mère du tériflunomide, sa coadministration avec le tériflunomide est contre-indiquée.

La coadministration avec des antinéoplasiques ou des immunosuppresseurs utilisés pour le traitement de la sclérose en plaques n'a pas fait l'objet d'analyses et n'est pas recommandée en raison du risque potentiel d'effets additifs sur le système immunitaire. La prudence est de mise au moment de faire passer les patients d'AUBAGIO à un autre agent comportant un risque de suppression hématologique, ou vice versa, en raison de l'exposition systémique concomitante aux deux produits (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

Interactions médicament-médicament

Effets potentiels d'autres médicaments sur AUBAGIO

Selon des études *in vitro*, le tériflunomide est un substrat de la BCRP. Les inhibiteurs de la BCRP (comme la cyclosporine, l'eltrombopag, le géfitinibe) peuvent augmenter l'exposition au tériflunomide.

La rifampicine n'a pas affecté la pharmacocinétique du tériflunomide.

Effets potentiels d'AUBAGIO sur d'autres médicaments

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament confirmées ou potentielles

Appellation	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Substrats de la CYP2C8	EC	Augmentation de la concentration de médicament	<p>On a noté une augmentation de la C_{max} et de l'ASC moyennes du répaglinide (par un facteur de 1,64 et 2,28, respectivement) après des doses répétées de tériflunomide et une dose simple de 0,25 mg de répaglinide, ce qui suggère que le tériflunomide est un inhibiteur de la CYP2C8 <i>in vivo</i>.</p> <p>L'interaction pourrait être plus importante avec la dose recommandée de répaglinide. Par conséquent, on recommande la surveillance des patients qui utilisent concomitamment des médicaments métabolisés par la CYP2C8, comme le répaglinide, le paclitaxel, la pioglitazone ou la rosiglitazone puisqu'ils pourraient être soumis à une exposition plus élevée.</p>
Contraceptifs oraux	EC	Augmentation de la concentration de médicament	<p>On a noté une augmentation de la C_{max} et de l'ASC₀₋₂₄ moyennes de l'éthinylestradiol (par un facteur de 1,58 et 1,54, respectivement) et de la C_{max} et de l'ASC₀₋₂₄ du lévonorgestrel (par un facteur de 1,33 et 1,41, respectivement) après des doses répétées de tériflunomide.</p> <p>Si on ne s'attend pas à ce que cette interaction du tériflunomide exerce un impact négatif sur l'efficacité des contraceptifs oraux, il faut néanmoins choisir avec circonspection le type ou la dose de contraceptifs oraux utilisés en association avec le tériflunomide.</p>
Substrats de la CYP1A2	EC	Diminution de la concentration de médicament	<p>Des doses répétées de tériflunomide ont diminué la C_{max} et l'ASC moyennes de la caféine (substrat de la CYP1A2) de 18 % et 55 %, respectivement, suggérant qu'<i>in vivo</i>, le tériflunomide est un faible inducteur de la CYP1A2.</p> <p>Par conséquent, les médicaments métabolisés par la CYP1A2 (comme la duloxétine, la théophylline et la tizanidine) doivent être utilisés avec prudence durant un traitement par tériflunomide, puisqu'il pourrait entraîner une baisse de leur efficacité.</p>
Warfarine	EC	Baisse du RIN	<p>Une baisse de 25 % du pic de ratio international normalisé (RIN) a été observée lorsque le tériflunomide a été coadministré avec de la warfarine comparativement à la warfarine seule. Par conséquent, lorsque la warfarine est coadministrée avec le tériflunomide, il faut exercer un suivi étroit du RIN.</p>
Substrats des CYP2B6, CYP3A, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6	EC	Aucun effet	<p>Le tériflunomide n'a pas affecté la pharmacocinétique du bupropion (substrat de la CYP2B6), du midazolam (substrat de la CYP3A), de la S-warfarine (substrat de la CYP2C9), de l'oméprazole (substrat de la CYP2C19) et du métoprolol (substrat de la CYP2D6).</p>

Appellation	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Substrats des transporteurs d'anions organiques 3 (OAT3)	EC	Augmentation de la concentration de médicament	<p>On a noté une augmentation de la C_{max} et de l'ASC moyennes du céfaclor (par un facteur de 1,43 et 1,54, respectivement), après des doses répétées de tériflunomide, ce qui suggère que le tériflunomide est un inhibiteur des OAT3 <i>in vivo</i>.</p> <p>Par conséquent, la prudence s'impose lorsque le tériflunomide est coadministré avec des substrats des OAT3, comme le céfaclor, la pénicilline G, la ciprofloxacine, l'indométhacine, le kétoprofène, le furosémide, la cimétidine, le méthotrexate et la zidovudine.</p>
Substrats de la BCRP et/ou des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3	EC		<p>On a noté une augmentation de la C_{max} et de l'ASC moyennes de la rosuvastatine (par un facteur de 2,65 et de 2,51, respectivement), après des doses répétées de tériflunomide. Toutefois, on n'a noté aucun impact apparent de cette augmentation de l'exposition à la rosuvastatine plasmatique sur l'activité de l'HMG-CoA réductase. S'ils sont utilisés ensemble, la dose de rosuvastatine ne doit pas excéder 10 mg, une fois par jour.</p> <p>Pour d'autres substrats de la BCRP (p. ex., méthotrexate, mitoxantrone, topotécan, sulfasalazine, daunorubicine, doxorubicine) et de la famille OATP, surtout les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (p. ex., simvastatine, atorvastatine, pravastatine, méthotrexate, natéglinide, répaglinide, rifampicine), l'administration concomitante du tériflunomide doit aussi se faire avec prudence. On surveillera étroitement les signes et symptômes d'exposition excessive à ces médicaments chez les patients et on envisagera une réduction de leurs doses.</p>

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

Les aliments n'exercent aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du tériflunomide. Par conséquent, le tériflunomide administré une fois par jour peut être pris avec ou sans aliments.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Des contrôles sont recommandés avant d'amorcer le traitement et en cours de traitement :

- Il faut mesurer les taux de transaminases et de bilirubine dans les six mois qui précèdent le début du traitement par AUBAGIO. Surveiller les taux d'ALT au moins tous les mois pendant six mois après le début d'AUBAGIO (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Pancréatique).

- Il faut obtenir une formule sanguine complète (FSC) au cours des six mois précédant le début du traitement par AUBAGIO. La surveillance devrait ensuite se faire en fonction des signes et symptômes d'infection, le cas échéant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).
- Avant de commencer AUBAGIO, procéder à un test de dépistage de la tuberculose latente chez les patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire - Infections).
- Vérifier la tension artérielle avant le début du traitement par AUBAGIO et périodiquement par la suite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).
- Obtenir un test de grossesse négatif avant le début du traitement par AUBAGIO (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières - Femmes enceintes).

Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée d'AUBAGIO est de 14 mg par voie orale, une fois par jour, avec ou sans aliments.

Patients pédiatriques

L'innocuité et l'efficacité d'AUBAGIO chez les patients pédiatriques atteints de SP âgés de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées. AUBAGIO n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Patients gériatriques

Les études cliniques sur AUBAGIO n'ont pas inclus de patients de plus de 65 ans. AUBAGIO doit être utilisé avec prudence chez les patients de 65 ans et plus étant donné que la comorbidité et les médicaments concomitants sont plus fréquents (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique - Populations et pathologies particulières).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le tériflunomide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique et Populations particulières).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Insuffisance rénale).

Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère qui sont dialysés n'ont pas fait l'objet d'une évaluation. Le tériflunomide n'est pas recommandé chez cette population.

Dose oubliée

Si une dose est omise, le traitement doit continuer avec la dose suivante, comme prévu.

SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée relativement au surdosage ou à l'intoxication symptomatiques au tériflunomide chez l'être humain.

Une dose de tériflunomide de 70 mg par jour pendant un maximum de 14 jours a été bien tolérée chez des sujets en bonne santé.

En cas de surdose ou de toxicité significatives, on recommande la cholestyramine ou le charbon activé pour accélérer l'élimination (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le tériflunomide est un agent immunomodulateur doté de propriétés anti-inflammatoires, qui inhibe de manière sélective et réversible l'enzyme mitochondriale dihydro-orotate déshydrogénase (DHO-DH) requise pour la synthèse *de novo* des pyrimidines. Par conséquent, le tériflunomide inhibe la prolifération des lymphocytes stimulés qui ont besoin de la synthèse *de novo* des pyrimidines pour se multiplier. Il peut diminuer le nombre de lymphocytes activés dans le sang périphérique. Le mécanisme précis par lequel le tériflunomide exerce son effet thérapeutique dans la SP est inconnu, mais pourrait être associé à la réduction du nombre de lymphocytes activés disponibles pour migrer vers le système nerveux central (SNC).

Pharmacodynamie

Risque d'allongement de l'intervalle QT

Dans une étude comparative de QT complète effectuée chez des sujets en bonne santé, à des concentrations à l'état d'équilibre moyennes, le tériflunomide n'a été associé à aucun allongement de l'intervalle QTcF comparativement au placebo.

Systeme immunitaire

Effet sur la réponse anticorps

Dans une étude clinique, les patients traités par tériflunomide ont développé des réponses immunitaires appropriées à l'endroit d'un vaccin contre la grippe saisonnière. Les patients sont arrivés à des titres d'anticorps post-vaccination témoignant d'une séroprotection. En outre, l'immunogénicité d'un vaccin antirabique a été évaluée dans une étude comparative chez des volontaires en bonne santé. Cette étude a révélé que même si les taux d'anticorps (titres moyens 15,2 UI/mL après la vaccination) étaient bien au-dessus des seuils séroprotecteurs ($\geq 0,5$ UI/mL), la réponse immunologique a été moindre durant le traitement par AUBAGIO. Comparativement aux sujets sous placebo, les titres d'anticorps atteints en réponse aux vaccins antirabiques ont été 47 % inférieurs chez les sujets traités par AUBAGIO.

Effets sur le nombre de cellules immunitaires dans le sang

Lors d'études comparatives avec témoins sous placebo, le tériflunomide à 14 mg une fois par jour a donné lieu à une légère réduction moyenne de la numération lymphocytaire de moins de $0,3 \times 10^9/L$, au cours des trois premiers mois de traitement; ces réductions se sont maintenues jusqu'à la fin du traitement.

Effet sur la fonction tubulaire rénale

Dans des études comparatives, des baisses moyennes des taux d'acide urique sérique allant de 20 % à 30 % ont été observées chez les patients traités par tériflunomide comparativement aux patients sous placebo.

La diminution moyenne du phosphore sérique a été de 10 % à 15 % dans le groupe sous tériflunomide comparativement aux patients sous placebo.

Ces effets ont été jugés en lien avec une augmentation de l'excrétion tubulaire rénale et indépendante de toute anomalie de la fonction glomérulaire.

Pharmacocinétique

Le tériflunomide est le principal métabolite actif du léflunomide et est responsable de l'activité *in vivo* de ce dernier. Aux doses recommandées, le tériflunomide et le léflunomide donnent lieu à un éventail similaire de taux plasmatiques de tériflunomide.

Selon une analyse pharmacocinétique de population sur le tériflunomide reposant sur des données provenant de sujets en bonne santé et de patients atteints de SP, le $t_{1/2z}$ médian était d'environ 19 jours après des doses répétées de 14 mg. Il faut environ trois mois pour atteindre les concentrations à l'état d'équilibre. Le rapport d'accumulation estimé d'après les ASC est d'environ 30 après des doses répétées de 14 mg.

Absorption : Le temps médian d'atteinte des concentrations plasmatiques maximum est de une à quatre heures après l'administration de la dose orale de tériflunomide.

Les aliments n'exercent pas d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique du tériflunomide.

Distribution : Le tériflunomide est fortement lié aux protéines du plasma (> 99 %) et est principalement distribué dans le plasma. Le volume de distribution est de 11 L après une seule injection intraveineuse (IV).

Métabolisme : Le tériflunomide est modérément métabolisé et il s'agit de la principale fraction circulante détectée dans le plasma. La principale voie de biotransformation en métabolites mineurs du tériflunomide est l'hydrolyse, avec l'oxydation comme voie mineure. Les voies secondaires reposent sur l'oxydation, la N-acétylation et la sulfoconjugaison.

Excrétion : Le tériflunomide a été excrété par les voies digestives, principalement dans la bile sous forme de médicament inchangé et possiblement par sécrétion directe. Les métabolites du tériflunomide sont principalement excrétés par les reins. Sur une période de 21 jours, 60,1 % de la dose administrée a été excrétée dans les selles (37,5 %) et dans l'urine (22,6 %). Après une

procédure d'élimination accélérée par cholestyramine, 23,1 % de plus ont été récupérés (surtout dans les selles). Après une administration IV unique, l'élimination totale du tériflunomide a été de 30,5 mL/h.

Procédure d'élimination accélérée : Cholestyramine et charbon activé

Le tériflunomide s'élimine lentement du plasma. Sans procédure d'élimination accélérée, il faut en moyenne huit mois pour atteindre des taux plasmatiques inférieurs à 0,02 mg/L. Toutefois, compte tenu de la variabilité interindividuelle de l'élimination du médicament, il faut parfois jusqu'à deux ans. Une procédure d'élimination accélérée peut être appliquée à n'importe quel moment après l'arrêt d'AUBAGIO (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée). L'utilisation de la procédure d'élimination accélérée pourrait entraîner un retour graduel de l'activité de la maladie si le patient répondait au traitement par AUBAGIO.

Populations et pathologies particulières

Pédiatrie : La pharmacocinétique d'AUBAGIO chez les patients de moins de 18 ans n'a pas fait l'objet d'analyses. AUBAGIO n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie : La pharmacocinétique chez les patients de 65 ans et plus n'a pas fait l'objet d'études. Il faut utiliser AUBAGIO avec prudence chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Poids corporel et sexe : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire selon le poids corporel et le sexe des patients. Dans une analyse pharmacocinétique menée dans la population, le poids corporel et le sexe ont exercé un impact limité sur la pharmacocinétique d'AUBAGIO (≤ 35 % d'augmentation de l'ASC₀₋₂₄ moyenne à l'état d'équilibre).

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique légère ou modérée n'a exercé aucun impact sur la pharmacocinétique du tériflunomide. Par conséquent, on n'envisage aucun ajustement posologique chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée. La pharmacocinétique du tériflunomide en présence d'insuffisance hépatique sévère n'a pas fait l'objet d'analyses. Toutefois, le tériflunomide est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Pancréatique et Populations particulières).

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale sévère n'a exercé aucun impact sur la pharmacocinétique du tériflunomide. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières - Insuffisance rénale).

Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère et dialysés n'ont pas fait l'objet d'études. Le tériflunomide n'est pas recommandé chez cette population.

Patients atteints de SP rémittente débutante

TOPIC est un essai qui a été mené à double insu avec placebo et qui visait à évaluer le tériflunomide à raison d'une dose par jour de 7 mg ou de 14 mg pendant 108 semaines. Les

patients devaient avoir eu un premier événement clinique compatible avec une démyélinisation aiguë dans les 90 jours précédant la randomisation et devaient présenter au moins deux lésions d'au moins 3 mm de diamètre en T₂ caractéristiques de la sclérose en plaques. En tout, 618 patients ont été randomisés de façon à recevoir 7 mg (n = 205) ou 14 mg (n = 216) de tériflunomide ou un placebo (n = 197). Les patients avaient en moyenne 32 ans et leur score EDSS initial était de 1,7; leur maladie était apparue en moyenne 2 mois plus tôt. Le paramètre principal était le délai d'apparition d'un deuxième épisode clinique (poussée). Le risque d'apparition d'un deuxième épisode clinique en deux ans était, sur le plan statistique, significativement moins élevé dans le groupe tériflunomide à 14 mg que dans le groupe placebo. Les retombées d'un traitement précoce par AUBAGIO sur l'évolution à long terme de la maladie au sein de cette population sont indéterminées. Sur les plans quantitatif et qualitatif, les effets indésirables observés dans cette étude étaient semblables aux effets indésirables signalés lors d'essais cliniques menés chez des patients atteints de SP rémittente plus avancée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

Dans le cas des emballages alvéolés, ne retirer le comprimé qu'au moment de l'utiliser.

Dans le cas des flacons, jeter 90 jours après leur ouverture.

Il faut garder AUBAGIO hors de la portée et de la vue des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

AUBAGIO est offert sous forme de comprimés enrobés renfermant 14 mg de tériflunomide : comprimés enrobés pentagonaux de bleu pâle à bleu pastel arborant d'un côté la teneur de la dose, représentée par le chiffre 14, et de l'autre, le logo gravé de la société.

Ingrédients non médicinaux : Monohydrate de lactose, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé de 14 mg est fait d'hypromellose, de dioxyde de titane, de talc, de polyéthylène glycol et de laque d'aluminium carmin d'indigo.

AUBAGIO est présenté comme suit :

- Carton de 14 comprimés de 14 mg renfermant un étui composé d'une plaquette alvéolée repliée de 14 comprimés par plaquette
- Carton de 28 comprimés de 14 mg renfermant un étui composé de deux plaquettes alvéolées repliées de 14 comprimés par plaquette
- Carton de 84 comprimés de 14 mg renfermant trois étuis de 28 comprimés, chacun composé de deux plaquettes alvéolées repliées de 14 comprimés par plaquette
- Flacon de 90 comprimés de 14 mg

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

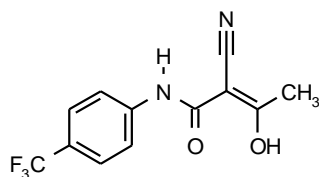
Nom propre : tériflunomide

Nom chimique : (2Z)-2-Cyano-3-hydroxy-N-[4-(trifluorométhyl)phényl]-2-buténamide

Formule moléculaire : C₁₂H₉F₃N₂O₂

Masse moléculaire : 270,21

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à presque blanche, peu soluble dans l'acétone, légèrement soluble dans le polyéthylèneglycol et l'éthanol, très légèrement soluble dans l'isopropanol et pratiquement insoluble dans l'eau

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité d'AUBAGIO a été établie dans deux essais de phase III avec placebo menés chez des patients atteints de SP rémittente.

ÉTUDE 1

L'étude 1 (TEMSo, pour *Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral*) a été menée à double insu avec placebo et visait à évaluer des doses unquotidiennes de tériflunomide de 7 mg et 14 mg, principalement chez des patients souffrant de sclérose en plaques (SP) rémittente sur une période de 108 semaines.

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 4 – Sommaire des caractéristiques démographiques des patients de l'étude TEMSo

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude randomisés (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
TEMSo	Randomisée, à double insu, avec témoins sous placebo et groupes parallèles	Tériflunomide à 7 mg ou 14 mg ou placebo, une fois par jour pendant 108 semaines	<ul style="list-style-type: none">• Tériflunomide 14 mg : n = 359• Tériflunomide 7 mg : n = 366• Placebo : n = 363	37,9 (18-55)	F : 72,2 % M : 27,8 %

En tout, 1 088 patients atteints de SP rémittente ont été randomisés de façon à recevoir soit 7 mg (n = 366), soit 14 mg (n = 359) de tériflunomide, ou un placebo (n = 363).

Au départ, les patients présentaient un score $\leq 5,5$ à l'échelle EDSS (pour *Expanded Disability Status Scale*). L'âge médian de la population de l'étude était de 38 ans, la durée médiane de la maladie était de 6,83 ans et le score EDSS médian au départ était de 2,50. En tout, 91,4 % souffraient de SP rémittente et 8,6 % souffraient de la forme progressive de la maladie, avec des poussées. La durée médiane du traitement a été de 756 jours sous placebo et sous AUBAGIO à 14 mg.

Tous les patients présentaient un diagnostic confirmé de SP et une évolution clinique ponctuée de poussées, avec ou sans progression, et avaient présenté au moins une poussée au cours de l'année précédant l'essai ou au moins deux poussées au cours des deux années précédant l'essai. Les sujets n'avaient pas reçu d'interféron bêta depuis au moins quatre mois ni aucun autre médicament pour prévenir la SP depuis au moins six mois avant leur inclusion dans l'étude et ces médicaments n'étaient pas autorisés durant l'étude. Des examens neurologiques ont été effectués au moment de la sélection, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 108 et lors de visites imprévues pour des poussées suspectées. Un test d'IRM a été effectué au moment de la sélection puis aux semaines 24, 48, 72 et 108.

Le paramètre principal a été la fréquence annualisée des poussées (FAP) Le principal paramètre d'efficacité secondaire était une progression confirmée de l'invalidité pendant au moins 12 semaines. Le principal paramètre secondaire à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

était le volume total des lésions en mL (défini par la somme du volume des lésions en T2 et hypo-intenses en T1).

Résultats de l'étude

La FAP a significativement diminué chez les patients traités par 14 mg d'AUBAGIO comparativement aux patients sous placebo (FAP : 0,369; $p = 0,0005$ dans le groupe sous tériflunomide 14 mg) (Tableau 5).

Le risque de progression de l'invalidité soutenue pendant 12 semaines (mesurée par une augmentation d'au moins 1 point du score EDSS de départ $\leq 5,5$ ou une augmentation de 0,5 point pour les sujets dont le score EDSS au départ était $> 5,5$) a diminué significativement uniquement dans le groupe sous tériflunomide à 14 mg comparativement au placebo (

Tableau 5 et Figure 1). Le pourcentage estimé de patients ayant présenté une progression soutenue de leur invalidité sur 12 semaines à la semaine 108 était de 27,3 % et de 20,2 % dans les groupes sous placebo et sous 14 mg de tériflunomide, respectivement.

L'effet du tériflunomide sur plusieurs paramètres de l'IRM, y compris le volume total des lésions en T2 et hypo-intenses en T1, a été évalué. Le changement du volume total des lésions par rapport aux valeurs de départ s'est révélé inférieur dans le groupe sous 14 mg de tériflunomide par rapport au groupe sous placebo. Les patients du groupe sous tériflunomide présentaient moins de lésions prenant le gadolinium à l'imagerie pondérée en T1 par rapport au groupe sous placebo (Tableau 5).

Les résultats de cette étude sont présentés au Tableau 5 et à la Figure 1 :

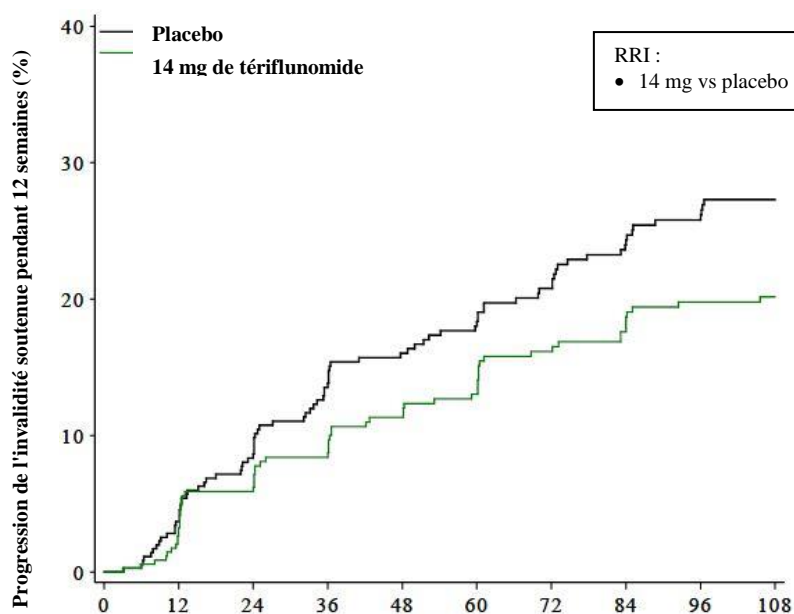
Tableau 5 - Résultats cliniques et à l'IRM de l'étude TEMSO

	Tériflunomide à 14 mg n = 358	Placebo n = 363
Paramètres cliniques		
Fréquence annualisée des poussées (paramètre principal)	0,369	0,539
	(<i>p</i> = 0,0005)	
Réduction du risque relatif	31,5 %	
Pourcentage de progression de l'invalidité à la semaine 108 ¹	20,2 %	27,3 %
Rapport des risques instantanés (RRI)	0,70	
Réduction du risque relatif	30 %	
Pourcentage de patients demeurés exempts de poussées à la semaine 108 ¹	56,5 %	45,6 %
Paramètres à l'IRM		
Changement médian du volume total des lésions ² (mL) à la semaine 108 vs départ	0,345	1,127
Changement en pourcentage vs placebo	69 %	
Nombre moyen de lésions prenant le Gd en T1 par examen	0,261	1,331
Réduction relative	80 %	

¹ Valeurs dérivées d'estimations de Kaplan-Meier

² Volume total des lésions : somme du volume des lésions en T2 et des lésions hypo-intenses en T1, en mL

Figure 1 - Courbe de Kaplan-Meier du temps avant progression de l'invalidité soutenue pendant 12 semaines – Population en intention de traiter (IdT) (Étude 1)



	Semaines									
Nombre à risque	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Placebo	363	336	306	279	258	242	224	211	200	160
14 mg de tériflunomide	358	329	302	285	262	251	234	227	217	175

ÉTUDE 2

L'efficacité d'AUBAGIO a été démontrée lors de l'étude 2 (TOWER, pour *Teriflunomide Oral in People With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*), une étude à double insu, avec témoins sous placebo, qui a évalué des doses uniquotidiennes de tériflunomide à 7 mg et 14 mg chez des patients souffrant de sclérose en plaques (SP) rémittente, avec une durée moyenne des traitements d'environ 18 mois.

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 6 – Sommaire des caractéristiques démographiques des patients de l'étude TOWER

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude randomisés (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
TOWER	Étude randomisée à double insu avec groupes parallèles et témoins sous placebo	Tériflunomide à 7 mg ou 14 mg ou placebo, une fois par jour, jusqu'à une échéance fixée pour tous les patients de 48 semaines après la randomisation du dernier patient	<ul style="list-style-type: none">• Tériflunomide 14 mg : n = 372• Tériflunomide 7 mg : n = 408• Placebo : n = 389	37,9 (18-56)	F : 71,1 % M : 28,9 %

Tous les patients présentaient un diagnostic confirmé de SP et une évolution clinique ponctuée de poussées, avec ou sans progression, et avaient manifesté au moins une poussée au cours de l'année précédant l'essai ou au moins deux poussées au cours des deux années précédant l'essai. Les sujets n'avaient pas reçu d'interféron bêta ni aucun autre médicament pour prévenir la SP depuis au moins trois mois avant leur inclusion dans l'étude et ces médicaments n'étaient pas autorisés durant l'étude.

Des examens neurologiques ont été effectués au moment de la sélection, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la fin de l'étude et lors de visites imprévues pour des poussées suspectées.

Le paramètre principal était la fréquence annualisée des poussées (FAP). L'objectif secondaire clé était d'évaluer l'effet de deux doses de tériflunomide comparées au placebo sur la progression de l'invalidité.

En tout, 1 169 patients ont été randomisés de façon à recevoir soit 7 mg (n = 408), soit 14 mg (n = 372) de tériflunomide, soit un placebo (n = 389). L'âge médian était de 38 ans et la population de l'étude était principalement de race blanche (82,1 %) et asiatique/orientale (14,5 %). Le temps médian écoulé depuis le diagnostic de SP était de 6,25 ans, une majorité des patients souffraient de SP rémittente (97,5 %) et le nombre médian de poussées au cours de l'année écoulée était de 1,0. Le score EDSS médian au départ était de 2,50.

Résultats cliniques de l'étude

La FAP a significativement diminué chez les patients traités par 14 mg d'AUBAGIO comparativement aux patients sous placebo (FAP : 0,319; $p = 0,0001$ dans le groupe sous 14 mg) (Tableau 7).

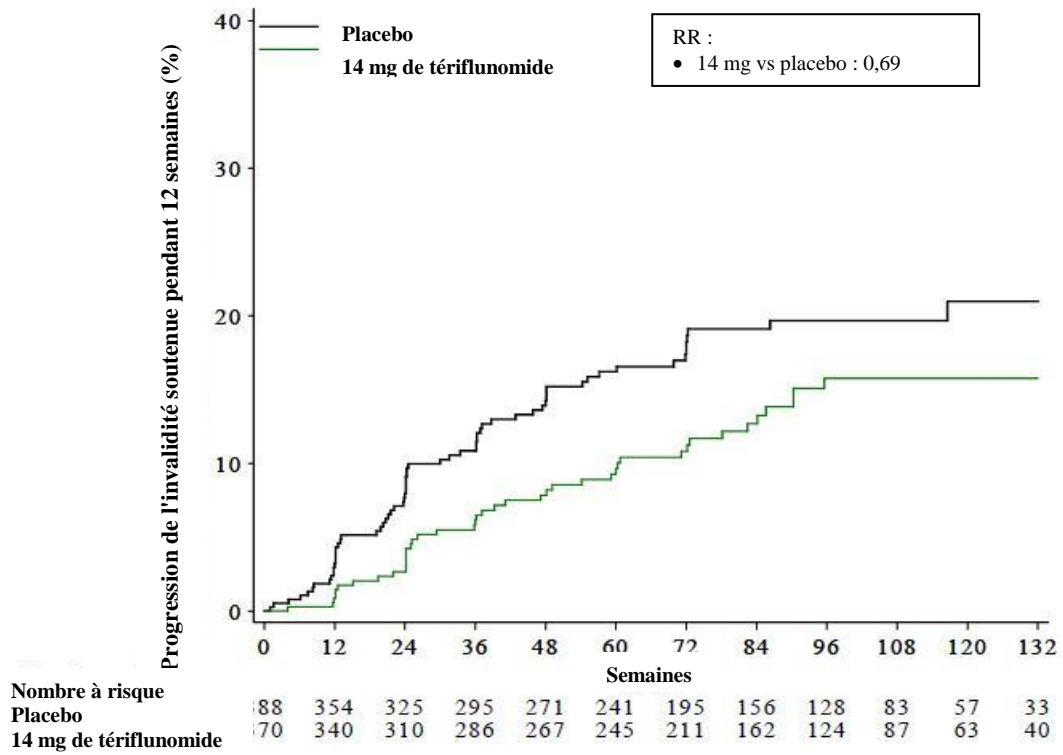
Le risque de progression de l'invalidité soutenue pendant 12 semaines (mesurée par une augmentation d'au moins un point du score EDSS de départ $\leq 5,5$ ou une augmentation de 0,5 point pour les sujets dont le score EDSS au départ était $> 5,5$) a diminué significativement uniquement dans le groupe sous tériflunomide à 14 mg, comparativement au placebo (Tableau 7 et Figure 2). Le pourcentage estimé de patients ayant présenté une progression soutenue de leur invalidité sur 12 semaines à la semaine 108 était de 19,7 % et de 15,8 % dans les groupes sous placebo et sous 14 mg de tériflunomide, respectivement.

Tableau 7 - Résultats clinique de l'étude TOWER

	Tériflunomide à 14 mg n = 370	Placebo n = 388
Paramètres cliniques		
Fréquence annualisée des poussées (paramètre principal)	0,319 ($p = 0,0001$)	0,501
Réduction du risque relatif	36,3 %	
Pourcentage de patients demeurés exempts de poussées à la semaine 108 ¹	57,1 %	46,8 %
Pourcentage de progression de l'invalidité à la semaine 108 ¹	15,8 %	19,7 %
Rapport des risques instantanés (RRI)	0,69	
Réduction du risque relatif	31 %	

¹ Valeurs dérivées d'estimations de Kaplan-Meier

Figure 2 - Courbe de Kaplan-Meier du temps avant progression de l'invalidité soutenue pendant 12 semaines – Population en intention de traiter (IdT) (Étude 2)



TOXICOLOGIE

Carcinogénèse

Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé lors d'une étude d'activité biologique de deux ans menée chez des rats avec des doses orales de tériflunomide allant jusqu'à la dose maximale tolérée de 4 mg/kg/jour (environ la moitié de l'exposition systémique maximum au tériflunomide chez l'être humain selon l'ASC₀₋₂₄). De plus, aucun signe de carcinogénicité n'a été observé lors d'une étude d'activité biologique de deux ans menée chez des souris avec des doses orales de tériflunomide allant jusqu'à la dose maximale tolérée de 12 mg/kg/jour (environ cinq ou six fois l'exposition systémique maximum au tériflunomide chez l'être humain selon l'ASC₀₋₂₄).

Mutagenèse

Le tériflunomide ne s'est pas révélé mutagène lors du test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) et du test à l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transférase (HPRT) *in vitro*. Le tériflunomide a donné lieu à des résultats positifs lors d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains, avec et sans activation métabolique. L'ajout d'uridine (pour compléter les réserves de pyrimidines) a réduit l'ampleur de l'effet clastogène. Toutefois, le tériflunomide s'est révélé positif lors du test d'aberration chromosomique *in vitro* même en présence d'uridine.

La 4-trifluorométhylaniline (4-TFMA), un métabolite mineur du tériflunomide, s'est révélée mutagène lors du test d'Ames et du test à l'HPRT. La 4-TFMA s'est révélée positive lors du test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules mammaliennes, mais négative lors des tests d'aberration chromosomique et du micronoyau *in vivo*.

Génotoxicité

Le tériflunomide n'a pas été clastogène *in vivo* chez les trois espèces testées : souris (test du micronoyau), hamster chinois (test d'aberration chromosomique) et rat (test d'aberration chromosomique avec doses répétées). Des résultats positifs ont été observés lors d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains après un traitement de trois heures avec et sans activation métabolique. L'ajout d'uridine (pour compléter les réserves de pyrimidines) a réduit la cytotoxicité et l'ampleur de l'effet clastogène. La réponse positive est considérée comme un effet pharmacologique indirect découlant du déséquilibre des réserves nucléotidiques consécutif à l'inhibition de la DHODH.

La 4-trifluorométhylaniline (4-TFMA), un métabolite mineur du tériflunomide, s'est révélée clastogène lors du test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules de hamsters chinois. La 4-TFMA n'a pas été clastogène *in vivo* chez les deux espèces testées : souris (test du micronoyau) et hamster chinois (test d'aberration chromosomique). Des résultats équivoques ont été observés lors du test de synthèse non programmée de l'ADN sur des foies de rats.

Tératogénicité

Lors d'études réalisées chez des rates et des lapines gravides, l'administration orale de tériflunomide a donné lieu à un effet embryocide, à une réduction du poids corporel fœtal et/ou à des malformations. Chez les rats, l'exposition à la dose sans effet observé (1,0 mg/kg/jour) sur les plans de la tératogénicité et de l'embryolétalité a été inférieure, en mg/kg, à l'exposition à une

dose de 14 mg/jour chez l'être humain. Les principales malformations chez les rats ont été une micro-ophtalmie et une anophtalmie, accompagnées d'aplasie du cristallin et d'une diminution de la taille des orbites; une hydrocéphalie; un œdème fœtal; un hémato-cyste de l'os pariétal; une brachygnathie inférieure; une courbure de la région tarse des pattes arrière; des os du crâne fragmentés, dysplasiques et soudés, de multiples anomalies de la colonne vertébrale, ainsi que des anomalies des côtes et de la ceinture scapulaire. Chez le lapin, l'exposition à la dose sans effet observé (1,0 mg/kg/jour) a également été moindre que l'exposition générée par 14 mg/jour en mg/kg. On a observé des malformations des membres antérieurs (cubitus courts, déformés, absence de radius, brachydactylie), absence de reins, de surrénales et d'uretère, fissures labiale et palatine, retard de croissance, hyperflexion des membres antérieurs, malposition des branches de la carotide, anomalies des lobes pulmonaires et des sternèbres et retard d'ossification de plusieurs os.

Dans une étude où le tériflunomide a été administré à des rates gravides durant la gestation et la lactation, le tériflunomide n'a pas affecté la maturation sexuelle, l'apprentissage, la mémoire, l'activité motrice, la réaction de sursaut, la capacité reproductive, les cycles œstraux, le comportement reproducteur, la fertilité et la fécondité ou les premiers stades du développement embryonnaire. Les effets indésirables observés chez les rejetons à la dose de 0,3 mg/kg/jour ont inclus des anomalies des membres, une croissance anormale du pelage parfois associée à une dyschromie cutanée. On a noté chez quelques rejetons une opacité de la cornée, un écoulement oculaire et une absence de réflexe pupillaire. Le poids fœtal moyen par portée était légèrement moindre. Les effets sur la croissance du pelage sont rentrés dans l'ordre, mais les anomalies des membres ont persisté chez quelques rejetons après le sevrage. La dose sans effet observé chez les rejetons était de 0,10 mg/kg/jour. À noter : les mêmes anomalies n'ont pas été observées lors d'une étude exploratoire où le tériflunomide a été administré à raison de 1,0 mg/kg/jour pendant la période de gestation, mais non durant la lactation pour éviter le transfert du tériflunomide dans le lait maternel. Dans ces conditions, la dose sans effet observé chez les rejetons a été de 1,0 mg/kg/jour.

Infertilité

Lors d'études de fertilité distinctes menées chez les mâles et les femelles, l'administration orale de tériflunomide à des rats avant et durant l'accouplement (chez les deux sexes) et jusqu'au jour 6 de la gestation (femelles) n'a exercé aucun effet sur la fertilité jusqu'à la dose la plus élevée testée (10 et 8,6 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles, respectivement), ce qui correspond à environ sept et six fois la dose recommandée chez l'être humain en mg/m², respectivement. Toutefois, des effets sur le fœtus ont été observés lors de l'étude sur la fertilité chez les femelles, soit une embryolétalité et des malformations isolées aux doses de 2,6 mg/kg/jour et plus, et une baisse du poids corporel fœtal jusqu'à la dose la plus faible testée, soit 0,84 mg/kg/j. Chez les mâles, une légère diminution de la numération spermatique dans l'épididyme (-12,5 %) a été observée avec la dose la plus élevée (10 mg/kg/jour), sans corrélation avec l'examen microscopique des testicules ou des épидидymes.

RÉFÉRENCES

1. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2011; 365 (14): 1293-303.
2. Merrill J E, Hanak S, Fu S-F, Liang J, Dang C, Iglesias-Bregna D, Harvey B, Zhu B, McMonagle-Strucko K. Teriflunomide reduces behavioral, electrophysiological, and histopathological deficits in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis *J Neurol* 2009; 256:89–103.
3. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay J-L, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. Mars 2014;13(3):247-56.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

AUBAGIO^{MD}

Comprimés de **tériflunomide**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'AUBAGIO et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AUBAGIO. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

AUBAGIO est utilisé pour traiter des patients adultes atteints de sclérose en plaques (SP) rémittente.

Les effets de ce médicament :

AUBAGIO peut modifier le fonctionnement du système immunitaire de l'organisme. AUBAGIO ne guérit pas la SP rémittente, mais il peut aider à en réduire le nombre de poussées (rechutes). AUBAGIO peut aider à ralentir l'aggravation de problèmes physiques (progression de l'invalidité) causée par la SP rémittente.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas AUBAGIO si :

- vous êtes allergique au tériflunomide, au léflunomide ou à quelque autre ingrédient de la préparation.
- vous prenez un médicament pour la polyarthrite rhumatoïde renfermant l'ingrédient médicamenteux léflunomide.
- vous souffrez de problèmes de foie sévères.
- vous souffrez d'une infection.
- vous êtes enceinte, croyez être enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous êtes une femme en âge de procréer qui n'utilise pas de méthode contraceptive fiable.
- vous êtes en âge de procréer, tant qu'il n'aura pas été confirmé au moyen d'un test de grossesse que vous n'êtes pas enceinte. Cela se fait juste avant le début du traitement par AUBAGIO.
- vous avez un taux de plaquettes faible, un taux de globules blancs faible ou une infection non maîtrisée. Les taux de globules blancs faibles peuvent être causés par d'autres facteurs qui affectent le système immunitaire, par exemple :
 - syndrome d'immunodéficience ou sida
 - dysfonction médullaire ou transplantation

- traitements qui suppriment le système immunitaire tels que :
 - médicaments contre le cancer
 - autres médicaments pour traiter la SP.

L'ingrédient médicamenteux est : Tériflunomide

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, hypromellose, laque d'aluminium carmin d'indigo, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, glycolate d'amidon sodique, talc et dioxyde de titane.

La forme posologique est :

Comprimé de 14 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

PROBLÈME DE FOIE

CONTRACEPTION, GROSSESSE et RISQUE D'ANOMALIES CONGÉNITALES

Problème de foie

AUBAGIO peut causer des problèmes de foie. De graves anomalies hépatiques, y compris des cas d'insuffisance hépatique fatale, ont été rarement signalées chez des patients sous AUBAGIO. Le risque d'anomalies hépatiques graves peut augmenter si vous prenez AUBAGIO alors que vous souffrez déjà de maladie du foie ou si vous prenez d'autres médicaments qui affectent le foie.

Votre médecin doit procéder à des analyses sanguines pour vérifier le fonctionnement de votre foie :

- dans les six mois qui précèdent le début du traitement par AUBAGIO
- tous les mois pendant six mois après avoir commencé le traitement par AUBAGIO.

Appelez votre médecin immédiatement si vous présentez le moindre symptôme d'un problème de foie.

Contraception, grossesse et risque d'anomalies congénitales

Ne prenez pas AUBAGIO si vous êtes enceinte. S'il est utilisé pendant la grossesse, AUBAGIO peut entraîner d'importantes anomalies congénitales, voire la mort du bébé. La grossesse est à éviter au moyen de méthodes contraceptives efficaces lorsqu'un homme ou une femme reçoit un traitement par AUBAGIO. Continuez la contraception pendant deux ans après avoir cessé de prendre AUBAGIO afin que vos taux sanguins soient suffisamment

bas. Votre médecin peut vous prescrire un médicament pour aider à réduire vos taux sanguins d'AUBAGIO plus rapidement. Votre médecin peut vous informer du moment à partir duquel il est sécuritaire de devenir enceinte, ou de concevoir un enfant si vous êtes un homme.

Si vous êtes une **femme** en âge de procréer, vous devez subir un test de grossesse avant de commencer à prendre AUBAGIO. Si vous devenez enceinte, si vos règles ont du retard ou si vous avez la moindre raison de soupçonner une grossesse pendant que vous prenez AUBAGIO ou dans les deux ans qui suivent son arrêt, informez votre médecin immédiatement.

Avant d'utiliser AUBAGIO, informez votre médecin ou votre pharmacien de tous vos problèmes de santé, y compris si :

- vous souffrez de problème de foie
- vous souffrez d'hypertension artérielle
- vous faites de la fièvre ou une infection ou vous êtes incapable de lutter contre les infections
- vous avez eu ou avez des problèmes de sang ou de moelle osseuse
- vous avez des problèmes rénaux
- vous avez eu ou avez la tuberculose
- vous souffrez de diabète
- vous êtes âgé de plus de 60 ans
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si AUBAGIO passe dans le lait maternel. Vous et votre médecin devez décider si vous prendrez AUBAGIO ou si vous allaiterez. Vous ne pouvez faire les deux simultanément.

Vous ne devez pas recevoir de vaccins vivants atténués pendant votre traitement par AUBAGIO. Vérifiez auprès de votre médecin avant de recevoir le moindre vaccin durant votre traitement ou après avoir cessé votre traitement par AUBAGIO.

Registre des grossesses : Si vous devenez enceinte alors que vous prenez AUBAGIO ou après l'avoir cessé, parlez à votre médecin de la possibilité de vous inscrire au Registre des grossesses AUBAGIO, au numéro 1 800 745-4447, option 2. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements au sujet de l'effet d'une exposition à AUBAGIO durant la grossesse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres produits sont possibles. Avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui sont

prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les produits naturels ou de médecines douces.

Les produits suivants pourraient interagir avec AUBAGIO :

- léflunomide, un médicament contre la polyarthrite rhumatoïde
- médicaments qui augmentent vos risques de contracter des infections, tels que les anticancéreux ou les immunomodulateurs. **Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien une liste de ces médicaments si vous êtes incertain.**
- warfarine
- médicaments utilisés pour traiter le diabète tels que : répaglinide, pioglitazone, rosiglitazone, natéglinide
- contraceptifs oraux
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections tels que : céfaclor, pénicilline G, ciprofloxacine, rifampicine, zidovudine
- médicaments utilisés pour abaisser le cholestérol sanguin tels que : rosuvastatine, atorvastatine, simvastatine, pravastatine
- anti-inflammatoires tels que : indométhacine, kétoprofène, sulfasalazine
- diurétiques (qui font uriner) tels que : furosémide
- certains médicaments contre le cancer, tels que : paclitaxel, méthotrexate, mitoxantrone, topotécan, daunorubicine, doxorubicine
- duloxétine (antidépresseur); théophylline (pour l'asthme); cimétidine (pour l'acidité gastrique); tizanidine (myorelaxant)
- alcool; évitez de boire de l'alcool pendant que vous prenez AUBAGIO puisqu'il peut nuire au foie.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Suivez attentivement les directives de votre médecin. N'excédez pas la dose recommandée.
- Prenez AUBAGIO par voie orale (par la bouche) avec ou sans aliments.
- Ne cessez pas de prendre AUBAGIO sans en parler préalablement avec votre médecin.

Dose adulte habituelle : Un comprimé par jour.

Dose oubliée :

Si vous omettez une dose, prenez uniquement la dose suivante. Ne doublez pas la dose pour compenser le comprimé oublié.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires peuvent inclure :

- diarrhée, nausées, grippe ou infection des sinus, malaise gastrique, douleur abdominale
- éruption cutanée
- anomalies aux tests hépatiques
- amaigrissement ou perte des cheveux

Si l'un ou l'autre de ces effets vous affecte de manière importante, informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

AUBAGIO peut perturber les résultats des analyses sanguines. Votre médecin décidera à quel moment il effectuera des analyses sanguines et il en interprétera les résultats.

Des décès liés à des problèmes cardiaques sont survenus chez des patients sous AUBAGIO.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Très fréquents	Baisse du taux de globules blancs : infections, fatigue inhabituelle, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux		√	
	Hypertension artérielle : maux de tête, troubles de la vue, nausées et vomissements		√	
	Problème de foie : teinte jaune de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, perte de poids, fatigue inhabituelle			√
			√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Occasionnels	Baisse du taux de plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue inhabituelle et faiblesse		√	
	Crise cardiaque : essoufflement, douleur à la poitrine, palpitations, sensation de vertige, nausées, vomissements, anxiété			√
	Neuropathie périphérique/ syndrome du canal carpien : engourdissement ou picotements au niveau des mains ou des pieds		√	
Rare	Maladie pulmonaire interstitielle : essoufflement, gêne respiratoire, toux persistante		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires sévères	Dans tous les cas	
Inconnus	Réaction allergique/ Hypersensibilité éruption cutanée, difficultés respiratoires, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
	Pancréatite : douleur intense dans la région abdominale haute qui peut irradier dans le dos, nausées, vomissements, fièvre			√
	Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell : toute combinaison de : éruption cutanée et démangeaisons, rougeurs, cloques et desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou génitales, accompagnées de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou enflure des ganglions, douleurs articulaires, teinte jaune de la peau ou des yeux, urines foncées			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'AUBAGIO, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez AUBAGIO entre 15 et 30 °C.

Dans le cas des emballages alvéolés, ne retirez le comprimé que lorsque vous êtes prêt à le prendre.

Une fois le flacon ouvert, les comprimés doivent être utilisés en l'espace de 90 jours.

Gardez AUBAGIO et tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Il est possible de se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse : www.sanofigenzyme.ca ou en communiquant avec le promoteur, Sanofi Genzyme, une division de sanofi-aventis Canada Inc., au 1-855-671-2663.

Ce dépliant a été préparé par Sanofi Genzyme, une division de sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : le 25 janvier 2017.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou**
 - **par la poste au :**

**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa, Ontario
K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.