

## AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés (tériflunomide)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir la rubrique effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

### FORMES ET PRESENTATIONS

Comprimés pelliculés pentagonaux bleu pâle à bleu pastel, marqués d'un côté (« 14 ») et gravés d'un logo de société de l'autre.

Plaquettes thermoformées aluminium-aluminium placées dans un étui et conditionnées dans des boîtes contenant 28 comprimés pelliculés. Chaque étui est placé dans une pochette protectrice.

### COMPOSITION

Chaque comprimé pelliculé contient 14 mg de tériflunomide.

*Excipients : Noyau du comprimé : lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique (type A), hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium. Pelliculage du comprimé : Hypromellose, dioxyde de titane (E171), talc, macrogol 8000, carmin d'indigo (E132) sur laque d'aluminium*

*Excipient à effet notoire: chaque comprimé contient 72 mg de lactose (sous forme de monohydrate).*

### DONNÉES CLINIQUES

#### Indications thérapeutiques

AUBAGIO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).

Voir la rubrique propriétés pharmacodynamiques qui contient des informations importantes sur la population pour laquelle l'efficacité a été établie.

#### Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de sclérose en plaques.

#### Posologie

La posologie recommandée est de 14 mg une fois par jour.

#### Populations spécifiques

##### *Patients âgés*

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, AUBAGIO doit être utilisé avec prudence en raison de données insuffisantes de sécurité d'emploi et d'efficacité dans cette population.

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère et non dialysés.

Les patients insuffisants rénaux sévères dialysés n'ont pas été évalués. Le tériflunomide est donc contre-indiqué dans cette population (voir rubrique contre-indications).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Le tériflunomide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique contre-indications).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité du tériflunomide chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'y a pas de pertinence à administrer tériflunomide chez les enfants de moins de 10 ans pour le traitement de la sclérose en plaques.

Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Les comprimés pelliculés sont à prendre par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un peu d'eau. AUBAGIO peut être pris avec ou sans aliments.

#### **Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique liste des excipients.
- Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh).
- Grossesse ou femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception fiable pendant le traitement par tériflunomide et tant que la concentration plasmatique de tériflunomide est supérieure à 0,02 mg/l (voir rubrique fécondité, grossesse et allaitement). Une grossesse doit être exclue avant de débiter le traitement (voir rubrique fécondité, grossesse et allaitement).
- Allaitement (voir rubrique fécondité, grossesse et allaitement).
- Patients en état d'immunodéficience sévère, par exemple le SIDA.
- Patients atteints d'insuffisance médullaire ou d'anémie, de leucopénie, de neutropénie ou de thrombopénie significative.
- Patients atteints d'une infection active sévère non résolue (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Patients insuffisants rénaux sévères dialysés, en l'absence d'expérience clinique suffisante dans cette population.
- Patients présentant une hypoprotéinémie sévère, par exemple en cas de syndrome néphrotique.

## Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Surveillance

#### *Avant le traitement*

Avant de commencer le traitement par le tériflunomide, il convient d'évaluer les paramètres suivants :

- Pression artérielle
- Alanine aminotransférase (ALAT/SGPT)
- Formule sanguine complète, incluant formule leucocytaire et numération plaquettaire.

#### *Pendant le traitement*

Pendant le traitement par le tériflunomide, les paramètres suivants doivent être contrôlés :

- Pression artérielle
- Alanine aminotransférase (ALAT/SGPT)
- Une formule sanguine complète doit être réalisée en fonction des signes et symptômes (par exemple infections) apparaissant pendant le traitement.

### Procédure d'élimination accélérée

Le tériflunomide est éliminé lentement du plasma. En l'absence de procédure d'élimination accélérée, 8 mois en moyenne sont nécessaires pour atteindre une concentration plasmatique inférieure à 0,02 mg/l, cependant chez certains patients, la clairance de la substance peut durer jusqu'à 2 ans. Une procédure d'élimination accélérée peut être mise en place à tout moment après l'arrêt du traitement par le tériflunomide (voir les rubriques fécondité, grossesse et allaitement et propriétés pharmacocinétiques pour les détails de la procédure).

### Effets hépatiques

Des élévations des enzymes hépatiques ont été observées chez les patients traités par le tériflunomide (voir rubrique effets indésirables). Ces élévations sont principalement survenues au cours des 6 premiers mois de traitement.

Les enzymes hépatiques doivent être dosées avant l'instauration du traitement par le tériflunomide : toutes les deux semaines pendant les 6 premiers mois de traitement puis toutes les 8 semaines ou en fonction de l'apparition de signes et symptômes cliniques évocateurs tels que vomissements, douleur abdominale, fatigue, anorexie, nausées inexplicables, jaunisse et/ou urines foncées. En cas d'ALAT (SGPT) augmentées entre 2 et 3 fois la normale, le dosage doit être effectué toutes les semaines. Le traitement par le tériflunomide doit être interrompu en cas de suspicion d'atteinte hépatique et en cas de confirmation d'élévation des enzymes hépatiques (supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale : LSN). Les patients atteints d'une maladie hépatique pré-existante peuvent présenter un risque accru de développer une augmentation des enzymes hépatiques lors d'un traitement par le tériflunomide et doivent être surveillés attentivement afin de détecter tout signe d'atteinte hépatique.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment de grandes quantités d'alcool.

Le tériflunomide se lie fortement aux protéines et la liaison étant influencée par les concentrations d'albumine, les concentrations plasmatiques du tériflunomide libre devraient augmenter chez les patients atteints d'hypoprotéinémie, par exemple en cas de syndrome néphrotique. Le tériflunomide est déconseillé chez les patients atteints d'hypoprotéinémie sévère.

### Pression artérielle

La pression artérielle peut augmenter au cours du traitement par le tériflunomide (voir la rubrique effets indésirables). La pression artérielle doit être mesurée avant l'instauration du traitement par le tériflunomide et à intervalles réguliers par la suite. Toute élévation de la pression artérielle doit être prise en charge de façon appropriée avant et pendant le traitement par le tériflunomide.

### Infections

L'instauration du traitement par le tériflunomide doit être retardée chez les patients atteints d'une infection active sévère non résolue.

Dans des études contrôlées contre placebo, aucune augmentation du nombre d'infections graves n'a été observée avec le tériflunomide (voir la rubrique effets indésirables). Néanmoins, compte tenu de l'effet immunomodulateur d'AUBAGIO, en cas d'infection grave il convient d'envisager une interruption du traitement et le rapport bénéfice risque doit être réévalué avant toute reprise du traitement. En raison de sa demi-vie longue, une procédure d'élimination accélérée par administration de colestyramine ou de charbon actif peut être envisagée.

Les patients traités par AUBAGIO doivent être informés de la nécessité de signaler tout symptôme d'infection à un médecin. Les patients atteints d'infections aiguës ou chroniques actives ne doivent pas commencer le traitement par AUBAGIO avant la résolution des infections.

La sécurité d'emploi d'AUBAGIO chez des personnes porteuses d'une infection latente par la tuberculose est inconnue, le dépistage de la tuberculose n'étant pas systématiquement réalisé dans les études cliniques. Les patients ayant un dépistage de tuberculose positif, doivent recevoir un traitement médical approprié avant l'instauration d'AUBAGIO.

### Réactions respiratoires

Un cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) a été rapporté après la commercialisation. Des PID et des aggravations de PID préexistantes ont été signalés chez des patients traités par le léflunomide, la molécule précurseur du tériflunomide. Le risque de PID est plus élevé chez les patients traités par léflunomide et présentant des antécédents de PID.

Une PID peut survenir à tout moment pendant le traitement avec un tableau clinique variable.

Une PID peut être d'issue fatale. L'apparition ou l'aggravation de symptômes pulmonaires, tels que toux persistante et dyspnée, peuvent justifier un arrêt du traitement et des examens complémentaires, si nécessaire. Si l'arrêt du traitement est nécessaire, envisager une procédure d'élimination accélérée.

### Effets hématologiques

Une diminution moyenne du nombre des globules blancs (GB) inférieure à 15 % par rapport aux valeurs initiales a été observée dans les études cliniques contrôlées contre placebo. Par mesure de précaution, il conviendra de disposer d'une numération formule sanguine complète avec numération plaquettaire récente avant d'instaurer un traitement par AUBAGIO et d'en réaliser au cours du traitement en fonction des signes et symptômes cliniques (par exemple infections).

Le risque de trouble hématologique est accru chez les patients présentant une anémie, une leucopénie et/ou une thrombopénie pré-existante, ainsi que chez ceux atteints de troubles médullaires ou à risque d'aplasie médullaire. En présence de ces effets, la procédure d'élimination accélérée (voir ci-dessus) visant à réduire les concentrations plasmatiques de tériflunomide doit être envisagée.

En cas de réactions hématologiques sévères, y compris de pancytopénie, AUBAGIO et tout traitement myélosuppresseur concomitant doivent être interrompus et une procédure d'élimination accélérée du tériflunomide doit être envisagée.

### Réactions cutanées

Des cas de réactions cutanées sévères (y compris de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés avec le tériflunomide depuis la commercialisation.

Chez les patients traités par le léflunomide, la molécule précurseur, de très rares cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ont également été rapportés.

En cas de stomatite ulcéreuse, l'administration du tériflunomide doit être interrompue. En présence de réactions au niveau de la peau et/ou des muqueuses faisant soupçonner des réactions cutanées généralisées sévères (syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique [syndrome de Lyell]), le tériflunomide et tout autre traitement potentiellement responsable doit être interrompu et une procédure d'élimination accélérée doit être mise en place immédiatement. Dans

ce cas, les patients ne devront plus être réexposés au tériflunomide (voir la rubrique contre-indications).

### Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique ont été observés chez les patients traités par AUBAGIO (voir la rubrique effets indésirables). L'état de la plupart des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement par AUBAGIO. Cependant, une grande variabilité entre les patients a été observée concernant l'évolution ; pour certains d'entre eux la neuropathie a été résolutive et pour d'autres des symptômes ont persisté. Si un patient sous AUBAGIO développe une neuropathie périphérique confirmée, l'arrêt du traitement par AUBAGIO et l'initiation d'une procédure d'élimination accélérée doivent être envisagés.

### Vaccination

Deux études cliniques ont montré la sécurité d'emploi et l'efficacité de la vaccination par néoantigènes inactivés (première vaccination), ou antigène de rappel (réexposition) lors d'un traitement par AUBAGIO. L'utilisation de vaccins vivants atténués peut entraîner un risque d'infections et doit par conséquent être évitée.

### Traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

Le léflunomide étant la molécule précurseur du tériflunomide, il est déconseillé de les administrer en même temps.

L'administration concomitante de traitements antinéoplasiques ou immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la SEP n'a pas été évaluée. Des études de sécurité d'emploi, au cours desquelles le tériflunomide a été administré en association avec de l'interféron bêta ou avec de l'acétate de glatiramère pendant un maximum d'un an, n'ont révélé aucun risque particulier. Une fréquence d'effets indésirables plus élevée a été observée dans le groupe tériflunomide associé à ces traitements comparé au groupe tériflunomide en monothérapie. La sécurité d'emploi à long terme de ces associations dans le traitement de la sclérose en plaques n'a pas été établie.

### Changement de traitement

Sur la base des données cliniques relatives à l'administration de tériflunomide, en association avec un interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère, aucune fenêtre thérapeutique n'est nécessaire lors d'un changement de traitement d'un interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère au tériflunomide ou vice versa.

En raison de la demi-vie longue du natalizumab, une exposition concomitante et par conséquent les effets immunitaires cumulatifs pourraient être prolongés jusqu'à 2 ou 3 mois après l'interruption du natalizumab en cas de relais du traitement par AUBAGIO. Il convient d'être prudent lors du passage d'un traitement par natalizumab à AUBAGIO.

Compte tenu de la demi-vie du fingolimod, une fenêtre thérapeutique de 6 semaines est nécessaire afin d'assurer l'élimination du produit. Un délai de 1 à 2 mois est requis pour permettre aux lymphocytes de revenir à un taux normal après l'arrêt du fingolimod. L'initiation du traitement par AUBAGIO pendant cet intervalle entraînerait une exposition concomitante au fingolimod. Il convient d'être prudent à l'initiation du traitement par AUBAGIO après arrêt d'un traitement par le fingolimod compte tenu de l'effet cumulatif possible sur le système immunitaire.

Chez les patients atteints de SEP, après une administration répétée de doses de 14 mg, la demi-vie d'élimination médiane était d'environ 19 jours. En cas d'arrêt du traitement par AUBAGIO, l'initiation d'un autre traitement dans un intervalle d'environ 3,5 mois (soit 5 demi-vies bien que ce délai puisse être plus long chez certains patients) entraînerait une exposition concomitante à AUBAGIO. Il convient d'être prudent compte tenu d'un possible effet additif sur le système immunitaire.

### Lactose

Les comprimés d'AUBAGIO contenant du lactose, ce médicament est déconseillé chez les patients atteints de problèmes héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, la déficience en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose/galactose.

#### Interférence avec le dosage du calcium ionisé

Sous traitement avec léflunomide et/ou tériflunomide (le métabolite actif du léflunomide) le dosage du calcium ionisé peut être faussement diminué selon le type d'appareil utilisé pour mesurer le calcium (ex appareil analysant les gaz du sang). Par conséquent la validité des diminutions du taux de calcium ionisé observé doit être remise en question chez les patients traités par léflunomide ou tériflunomide. En cas de doute, il est recommandé de doser le calcium sérique total ajusté à l'albumine.

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Interactions pharmacocinétiques d'autres substances avec le tériflunomide

La voie de biotransformation principale du tériflunomide est l'hydrolyse, l'oxydation constituant une voie secondaire.

Inducteurs puissants des cytochromes P450 (CYP) et des protéines de transport : l'administration concomitante et répétée de doses (600 mg une fois par jour pendant 22 jours) de rifampicine (un inducteur de CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), ainsi que d'un inducteur des transporteurs d'efflux P-glycoprotéine [P-gp] et protéine de résistance du cancer du sein [BCRP], avec du tériflunomide (70 mg en dose unique) a entraîné une baisse d'environ 40 % de l'exposition au tériflunomide. La rifampicine et d'autres inducteurs puissants connus des CYP et des transporteurs tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis doivent être utilisés avec prudence pendant le traitement par le tériflunomide.

#### *Colestyramine ou charbon actif*

Il est déconseillé de traiter les patients sous tériflunomide avec de la colestyramine ou du charbon actif car cela entraîne une diminution rapide et significative de la concentration plasmatique à moins que l'élimination accélérée soit le but recherché. Le mécanisme pourrait impliquer l'interruption du cycle entéro-hépatique et/ou la dialyse gastro-intestinale du tériflunomide.

#### Interactions pharmacocinétiques du tériflunomide avec d'autres substances

##### *Effet du tériflunomide sur le substrat de CYP2C8 : répaglinide*

La  $C_{max}$  moyenne et l'ASC du répaglinide ont augmenté (multiplication par 1,7 et 2,4, respectivement) après l'administration répétée de doses de tériflunomide, suggérant que le tériflunomide inhibe le CYP2C8 *in vivo*. Les médicaments métabolisés par le CYP2C8, tels que le répaglinide, le paclitaxel, la pioglitazone ou la rosiglitazone, doivent donc être utilisés avec prudence pendant le traitement par le tériflunomide.

##### *Effet du tériflunomide sur le contraceptif oral : 0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel*

Une augmentation de la  $C_{max}$  moyenne et de l'ASC<sub>0-24</sub> (multiplication par 1,58 et 1,54, respectivement) de l'éthinylestradiol et de la  $C_{max}$  moyenne et de l'ASC<sub>0-24</sub> (multiplication par 1,33 et 1,41, respectivement) du lévonorgestrel ont été observées après l'administration répétée de doses de tériflunomide. Bien que cette interaction avec le tériflunomide ne soit pas supposée nuire à l'efficacité des contraceptifs oraux, il convient d'en tenir compte lors du choix ou de l'adaptation d'un traitement par contraceptif oral utilisé en association avec le tériflunomide.

##### *Effet du tériflunomide sur le substrat de CYP1A2 : caféine*

L'administration de doses répétées de tériflunomide a diminué la  $C_{max}$  moyenne et l'ASC de la caféine (substrat du CYP1A2) de 18 % et 55 %, respectivement. Le tériflunomide pourrait donc être un faible inducteur du CYP1A2 *in vivo*. Par conséquent, les médicaments métabolisés par le CYP1A2 (tels que la duloxétine, l'alosétron, la théophylline et la tizanidine) doivent être utilisés avec prudence pendant le traitement par le tériflunomide, car leur efficacité pourrait être diminuée.

#### *Effet du tériflunomide sur la warfarine*

L'administration de doses répétées de tériflunomide n'a eu aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la S-warfarine, indiquant que le tériflunomide n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP2C9. Néanmoins, une baisse de 25 % du rapport normalisé international (INR) a été observée lors de l'administration concomitante du tériflunomide avec la warfarine par comparaison avec la warfarine seule. En cas de co-administration de la warfarine avec le tériflunomide, un suivi particulier et une surveillance de l'INR sont donc recommandés.

#### *Effet du tériflunomide sur les substrats des transporteurs d'anions organiques de type 3 (OAT3):*

La  $C_{\max}$  moyenne et l'ASC du céfaclor ont augmenté (multiplication par 1,43 et 1,54, respectivement) après l'administration de doses répétées de tériflunomide, suggérant que le tériflunomide inhibe l'OAT3 *in vivo*. Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante du tériflunomide avec des substrats de l'OAT3, tels que le céfaclor, la benzylpénicilline, la ciprofloxacine, l'indométacine, le kétoprofène, le furosémide, la cimétidine, le méthotrexate, la zidovudine.

#### *Effet du tériflunomide sur la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein) et/ou sur les polypeptides transporteurs d'anions organiques B1 et B3 (OATP1B1/B3):*

La  $C_{\max}$  moyenne et l'ASC de la rosuvastatine ont augmenté (multiplication par 2,65 et 2,51, respectivement) après l'administration de doses répétées de tériflunomide. Cette augmentation de l'exposition plasmatique à la rosuvastatine n'a toutefois eu aucun impact apparent sur l'activité de l'HMG-CoA réductase. Il est recommandé de réduire la dose de rosuvastatine de 50 % en cas de co-administration avec le tériflunomide. Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante de tériflunomide avec d'autres substrats du BCRP (p. ex., méthotrexate, topotécan, sulfasalazine, daunorubicine, doxorubicine) et de la famille OATP, en particulier les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (p. ex., simvastatine, atorvastatine, pravastatine, méthotrexate, natéglinide, répaglinide, rifampicine) et de surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe ou symptôme d'exposition excessive aux médicaments et d'envisager une réduction de dose le cas échéant.

### **Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Exposition paternelle

Le risque de toxicité embry-fœtale via le père traité par le tériflunomide est considéré comme faible (voir la rubrique données de sécurité préclinique).

#### Grossesse

Les données sur l'utilisation du tériflunomide chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction (voir la rubrique données de sécurité préclinique).

Le tériflunomide peut provoquer des anomalies congénitales graves lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Le tériflunomide est contre-indiqué en cas de grossesse (voir la rubrique contre-indication).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après un traitement par tériflunomide, tant que la concentration plasmatique en tériflunomide reste supérieure à 0,02 mg/l. Pendant cette période, tout projet d'interruption ou de changement de contraception doit être discuté avec le médecin traitant.

La patiente doit être informée qu'elle doit immédiatement avertir son médecin en cas de retard des règles ou de tout autre signe évocateur d'un début de grossesse, afin de pratiquer un test de grossesse. En cas de résultat positif, le médecin et la patiente doivent discuter du risque pour la grossesse. La procédure d'élimination accélérée décrite ci-dessous permet, dès le 1<sup>er</sup> retard des règles, de réduire le risque encouru par le fœtus en diminuant rapidement la concentration plasmatique en tériflunomide chez la mère.

Les femmes traitées par le tériflunomide qui désirent une grossesse doivent arrêter le traitement et entamer une procédure d'élimination accélérée afin de diminuer plus rapidement la concentration en tériflunomide en-dessous du seuil de 0,02 mg/l (voir ci-dessous) :

En l'absence de procédure d'élimination accélérée, les concentrations plasmatiques de tériflunomide restent généralement supérieures à 0,02 mg/l pendant 8 mois en moyenne, bien que chez certaines patientes ce délai puisse atteindre 2 ans. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de tériflunomide doivent être dosées avant tout projet de grossesse. Lorsque la concentration plasmatique de tériflunomide est inférieure à 0,02 mg/l, un deuxième dosage doit être réalisé après un délai minimal de 14 jours. Aucun risque pour le fœtus n'est attendu si la concentration plasmatique de tériflunomide lors de ces 2 dosages est inférieure à 0,02 mg/l. Pour plus d'informations sur le dosage des échantillons, veuillez contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou son représentant local (voir la rubrique titulaire de l'autorisation de mise sur le marché).

#### Procédure d'élimination accélérée

Après l'arrêt du traitement par le tériflunomide :

- administration de 8 g de colestyramine 3 fois par jour pendant 11 jours (ou 4 g de colestyramine trois fois par jour en cas de problème de tolérance),
- il est également possible d'administrer 50 g de poudre de charbon actif par voie orale toutes les 12 heures pendant 11 jours.

Après avoir suivi l'une ou l'autre des procédures d'élimination accélérée, il est cependant nécessaire de vérifier la concentration plasmatique à l'aide de 2 dosages réalisés à au moins 14 jours d'intervalle et de prévoir 1 mois et demi entre la date de première détection d'une concentration inférieure à 0,02 mg/l et la date de fécondation.

La colestyramine et la poudre de charbon actif pouvant influencer l'absorption des œstrogènes et des progestatifs, la fiabilité des contraceptifs oraux ne peut pas être garantie pendant la procédure d'élimination accélérée. L'utilisation d'autres moyens de contraception est recommandée.

#### Allaitement

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence un passage du tériflunomide dans le lait maternel. Les femmes traitées par le tériflunomide ne doivent donc pas allaiter.

#### Fécondité

Les résultats d'études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fécondité (voir la rubrique données de sécurité préclinique). Malgré le manque de données chez l'homme, aucun effet n'est attendu sur la fécondité de l'homme ou de la femme.

#### **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

AUBAGIO n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Des effets indésirables tels que les sensations vertigineuses ont été rapportés avec le tériflunomide la molécule précurseur. Ce type d'effets peut affecter la capacité de concentration du patient et sa vitesse de réaction. Dans ce cas, les patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

#### **Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Au total, 2267 patients ont été exposés au tériflunomide (1155 à une dose de 7 mg et 1112 à une dose de 14 mg) une fois par jour pendant une durée médiane de 672 jours dans le cadre de quatre études contrôlées contre placebo (1045 et 1002 patients dans les groupes tériflunomide 7 mg et 14 mg, respectivement) et d'une étude avec comparateur actif (110 patients dans chacun



des groupes tériflunomide) portant sur des patients atteints de formes SEP évoluant avec poussées.

Le tériflunomide est le principal métabolite du léflunomide. Le profil de sécurité d'emploi du léflunomide chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrite psoriasique peut être pris en considération en cas de prescription du tériflunomide à des patients atteints de SEP.

L'analyse poolée des études contrôlées contre placebo a été réalisée sur 2047 patients atteints de sclérose en plaques récurrente et traités par du tériflunomide une fois par jour. Dans cette population, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par du tériflunomide étaient : céphalées, diarrhée, augmentation des ALT, nausées et alopecie. En général, les céphalées, la diarrhée, les nausées et l'alopecie étaient d'intensité légère à modérée, transitoires et nécessitant rarement l'interruption du traitement.

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec AUBAGIO dans le cadre d'études contrôlées contre placebo, survenus sous tériflunomide 7 mg ou 14 mg à un taux  $\geq 1\%$  supérieur au placebo sont rapportés ci-dessous. Les fréquences ont été définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupement de fréquences, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence inconnue
Infections et infestations (voir la rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi)		Grippe, Infection des voies respiratoires supérieures, Infection des voies urinaires, Bronchite, Sinusite, Pharyngite, Cystite, Gastro-entérite virale, Herpès buccal, Infection dentaire, Laryngite, Tinea pedis (pied d'athlète)				Infections sévères y compris les sepsis <sup>a</sup>
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie (voir la rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi), Anémie	Thrombopénie légère (plaquettes $< 100$ G/l)			
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques légères				Réactions d'hyper-sensibilité (immédiate ou retardée), y compris l'anaphylaxie et l'angioedème

## Mentions Légales Complètes AUBAGIO 14 mg

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence inconnue
Affections psychiatriques		Anxiété				
Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésies, Sciatique, syndrome du canal carpien,	Hyperesthésie, Névralgie, Neuropathie périphérique			
Affections cardiaques		Palpitations				
Affections vasculaires		Hypertension (voir la rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi)				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						Pneumopathie interstitielle diffuse
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Nausées	Douleurs abdominales hautes, Vomissements, Douleur dentaire				Pancréatite, stomatite
Affections hépatobiliaires	Alanine aminotransférases (ALAT) augmentée (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi)	Augmentation des Gamma-glutamyl-transférases (gamma-GT) (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi), Augmentation des Aspartate aminotransférases (ASAT) (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi)				Hépatite aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Eruption cutanée, Acné				Réactions cutanées sévères <sup>a</sup> , Atteintes unguéales
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur musculo-squelettique, Myalgie, Arthralgie				
Affections du rein et des voies urinaires		Pollakiurie				
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragie				
Troubles généraux et		Douleur				Asthénie

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence inconnue
anomalies au site d'administration						
Investigations		Perte de poids, Diminution des neutrophiles (voir la rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et des globules blancs (voir la rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi), Augmentation de la créatine phosphokinase (CPK)				
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Douleur post-traumatique			

a : veuillez-vous référer au paragraphe correspondant pour une description détaillée

#### Description de certains effets indésirables

##### *Alopécie*

Une alopécie rapportée sous la forme d'un amincissement des cheveux, d'une diminution de la masse capillaire ou d'une chute de cheveux, associée ou non à un changement de texture des cheveux, a été observée chez 13,9% des patients traités par 14 mg de tériflunomide, contre 5,1% des patients sous placebo. La plupart des cas ont été décrits comme une chute de cheveux diffuse ou généralisée sur l'ensemble du cuir chevelu (aucune perte de cheveux complète n'a été signalée), sont généralement survenus au cours des 6 premiers mois, avec une résolution observée chez 121 patients sur 139 (87,1%) traités par le tériflunomide 14 mg. Le traitement a été interrompu en raison d'une alopécie chez 1,3 % des patients du groupe tériflunomide 14 mg, respectivement, contre 0,1 % dans le groupe placebo.

##### *Effets hépatiques*

Les résultats suivants ont été obtenus au cours des études contrôlées contre placebo :

<b>ALAT augmentées (sur base des résultats de laboratoire) par rapport aux valeurs initiales - Population de sécurité d'emploi des études contrôlées contre placebo</b>		
	<b>placebo (N=997)</b>	<b>Tériflunomide 14 mg (N=1002)</b>
>3 LSN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 LSN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 LSN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 LSN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALAT >3 LSN et Bilirubine totale >2 LSN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

De faibles augmentations des transaminases et des ALAT inférieures ou égales à 3 fois la LSN ont été plus fréquemment observées dans les groupes traités par tériflunomide que dans le groupe placebo. La fréquence des élévations supérieures à 3 fois la LSN était comparable entre les

groupes de traitement. Ces élévations de transaminases sont généralement survenues au cours des 6 premiers mois de traitement et étaient réversibles après l'arrêt du traitement avec un retour à la normale dans un délai de plusieurs mois à plusieurs années.

#### *Effets sur la pression artérielle*

Les résultats suivants ont été obtenus au cours des études contrôlées contre placebo :

- La pression artérielle systolique était >140 mm Hg chez 19,9 % des patients recevant 14 mg/jour de tériflunomide, contre 15,5 % des patients du groupe placebo ;
- la pression artérielle systolique était >160 mm Hg chez 3,8 % des patients recevant 14 mg/jour de tériflunomide contre 2,0 % des patients du groupe placebo ;
- la pression artérielle diastolique était >90 mm Hg chez 21,4 % des patients recevant 14 mg/jour de tériflunomide, contre 13,6 % des patients du groupe placebo.

#### *Infections*

Dans les études contrôlées contre placebo, il n'a pas été observé d'augmentation du nombre d'infection grave avec le tériflunomide 14 mg (2,7%) comparé au groupe placebo (2,2%). Des infections opportunistes graves sont apparues chez 0,2% des patients dans chaque groupe de traitement. Des infections sévères incluant les sepsis, parfois d'évolution fatale ont été rapportées après la commercialisation.

#### *Effets hématologiques*

Une diminution moyenne du nombre des globules blancs (GB) < 15 % par rapport aux valeurs initiales et concernant essentiellement les neutrophiles et les lymphocytes, a été observée dans les essais contrôlés contre placebo, une diminution plus importante a cependant été constatée chez certains patients. En moyenne, la diminution du nombre de globules blancs est apparue pendant les 6 premières semaines et s'est stabilisée au cours du traitement à un taux toutefois inférieur aux valeurs initiales (diminution inférieure à 15 % par rapport aux valeurs initiales). L'effet sur la numération des globules rouges (GR) (<2 %) et plaquettaire (<10 %) était moins prononcé.

#### *Neuropathie périphérique*

Dans les études contrôlées contre placebo, des cas de neuropathie périphérique, y compris de polyneuropathie et de mononeuropathie (par exemple syndrome du canal carpien), ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par le tériflunomide que chez les patients du groupe placebo. Dans les études pivots contrôlées contre placebo, des cas de neuropathie périphérique ont été confirmés par des études de conduction nerveuse chez 1,9 % (17 patients sur 898) des sujets traités par du tériflunomide 14 mg, contre 0,4 % (4 patients sur 898) des sujets du groupe placebo. Le traitement a été arrêté chez 5 patients atteints de neuropathie périphérique traités par le tériflunomide 14 mg. Une guérison a été observée chez 4 patients après l'arrêt du traitement.

#### *Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes)*

Bien que le tériflunomide ne semble pas augmenter le risque d'apparition d'une affection maligne dans les études cliniques, d'autres médicaments qui agissent sur le système immunitaire, augmentent ce risque en particulier le risque de pathologies lymphoprolifératives (effet de classe).

#### *Réactions cutanées sévères*

Des cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés avec le tériflunomide depuis la commercialisation (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

#### *Déclaration des effets indésirables suspectés*

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et via le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

## **Surdosage**

### Symptômes

Il n'existe aucune expérience concernant un surdosage ou une intoxication par le tériflunomide chez l'homme. Une dose quotidienne de 70 mg de tériflunomide a été administrée pendant maximum 14 jours à des sujets sains. Les effets indésirables observés étaient comparables à ceux observés chez les patients atteints de SEP et traités par le tériflunomide aux doses indiquées.

### Prise en charge

En cas de surdosage ou d'intoxication, l'administration de colestyramine ou de charbon actif est recommandée pour accélérer l'élimination. La procédure d'élimination accélérée recommandée consiste à administrer 8 g de colestyramine trois fois par jour pendant 11 jours. Si la dose de 8 g de colestyramine trois fois par jour est mal tolérée, il est possible de la réduire à 4 g trois fois par jour pendant 11 jours. En l'absence de colestyramine, il est également possible d'administrer 50 g de charbon actif deux fois par jour pendant 11 jours. En cas de problèmes de tolérance, les jours de prise ne doivent pas nécessairement être des jours consécutifs (voir la rubrique propriétés pharmacocinétiques).

## **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA31.

### Mécanisme d'action

Le tériflunomide est un agent immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires qui inhibe de manière sélective et réversible la dihydroorotate déhydrogénase (DHO-DH), une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine. Par conséquent, le tériflunomide diminue la prolifération des cellules qui ont besoin de la synthèse de novo de pyrimidine pour se multiplier. Le mécanisme d'action exact du tériflunomide dans la SEP est encore mal connu et pourrait impliquer une réduction du nombre de lymphocytes activés.

### Effets pharmacodynamiques

#### *Système immunitaire*

Effets sur le nombre de cellules immunitaires dans le sang : dans les études contrôlées contre placebo, une dose de 14 mg de tériflunomide une fois par jour a entraîné une faible diminution moyenne du nombre de lymphocytes, inférieure à  $0,3 \times 10^9/l$ , survenue au cours des 3 premiers mois de traitement. Ces valeurs sont restées stables jusqu'à la fin du traitement.

#### *Risque de prolongation de l'intervalle QT*

Dans une étude contrôlée contre placebo approfondie sur l'intervalle QT menée chez des sujets sains avec le tériflunomide à la concentration moyenne à l'équilibre, il n'a pas été démontré de potentiel de prolongation de l'intervalle QTc par rapport au placebo : la principale différence moyenne appariée dans le temps observée entre le tériflunomide et le placebo était de 3,45 ms, la limite supérieure de l'IC à 90 % étant de 6,45 ms.

#### *Effet sur la fonction des tubules rénaux*

Dans les études contrôlées contre placebo, des diminutions moyennes de l'uricémie de l'ordre de 20% à 30% ont été observées chez les patients traités par le tériflunomide par rapport au groupe placebo. Une diminution moyenne de la phosphorémie de l'ordre de 10 % a été observée dans le

groupe tériflunomide par rapport au groupe placebo. Ces effets sont considérés comme liés à l'excrétion tubulaire et non à des modifications de la fonction glomérulaire.

### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité d'AUBAGIO a été démontrée dans deux études contrôlées contre placebo, les études TEMSO et TOWER, évaluant l'administration de doses quotidiennes uniques de tériflunomide 7 mg et 14 mg chez des patients atteints de SEP récurrente.

Au total, 1 088 patients souffrant de SEP rémittente (SEP-RR) et progressive avec poussées dans l'étude TEMSO ont été randomisés dans des groupes recevant 7 mg (n=366) ou 14 mg (n=359) de tériflunomide ou un placebo (n= 363) pendant 108 semaines. Tous les patients présentaient un diagnostic de SEP confirmé et un tableau clinique de SEP (d'après les critères Mc Donald 2001) avec ou sans progression et avaient connu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'étude ou au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes. À l'inclusion, les patients avaient un score  $\leq 5.5$  sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale). L'âge moyen de la population de l'étude était de 37,9 ans. La majorité des patients était atteinte de sclérose en plaques rémittente (91,5%) mais un sous-groupe de patients était atteint de sclérose en plaques secondairement progressive avec poussées (4,7%) ou primaire progressive avec poussée (3,9%). Le nombre moyen de poussées dans l'année précédent le traitement était de 1,4 avec 36,2% des patients présentant des lésions rehaussées par le gadolinium à l'inclusion. Le score EDSS médian à l'inclusion était de 2.50 ; 249 patients (22.9%) avaient un score  $> 3.5$  à l'inclusion. La durée moyenne de la maladie depuis les premiers symptômes était de 7,7 ans. La majorité des patients (73%) n'avait pas reçu de traitement de fond pendant les 2 années précédant l'inclusion dans l'étude. Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 1.

Au total, 1 169 patients atteints de SEP rémittente (SEP-RR) et progressive avec poussées dans l'étude TOWER ont été randomisés dans des groupes recevant 7 mg (n=408) ou 14 mg (n=372) de tériflunomide ou un placebo (n= 389) pendant une durée de traitement variable se terminant 48 semaines après la randomisation du dernier patient. Tous les patients présentaient un diagnostic de SEP confirmé (d'après les critères Mc Donald 2005) et un tableau clinique de SEP avec ou sans progression, avec au moins une poussée au cours de l'année précédant l'étude ou au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes. À l'inclusion, les patients avaient un score  $\leq 5.5$  sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale). L'âge moyen de la population de l'étude était de 37,9 ans. La majorité des patients était atteint de sclérose en plaques rémittente (97,5%) mais un sous-groupe de patients était atteint de sclérose en plaques secondairement progressive avec poussées (0,8%) ou primaire progressive avec poussées (1,7%). Le nombre moyen de poussées dans l'année précédent le traitement était de 1,4. Aucune donnée n'est disponible concernant le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium à l'inclusion. Le score EDSS médian à l'inclusion était de 2.50, 298 patients (25,5%) avaient un score EDSS  $> 3.5$  à l'inclusion. La durée moyenne de la maladie depuis les premiers symptômes était de 8,0 ans. La majorité des patients (67,2%) n'avait pas reçu de traitement de fond pendant les 2 années précédant l'inclusion dans l'étude. Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1 - Résultats principaux (pour la dose approuvée, population en ITT )**

	Etude TEMSO		Etude TOWER	
	Térlflunomide 14 mg 358	Placebo 363	Térlflunomide 14 mg 370	Placebo 388
<b>N</b>				
<b>Critères cliniques</b>				
Taux annualisé de poussées	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Différence de risque (IC<sub>95%</sub>)</i>	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Patients sans poussée semaine 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
<i>Risque relatif (IC<sub>95%</sub>)</i>	0,72 (0,58 - 0,89)**		0,63 (0,50 - 0,79)****	
Progression du handicap confirmée à 3 mois	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
semaine 108				
<i>Risque relatif (IC<sub>95%</sub>)</i>	0,70 (0,51 - 0,97)*		0,68 (0,47 - 1,00)*	
Progression du handicap confirmée à 6 mois	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
semaine 108				
<i>Risque relatif (IC<sub>95%</sub>)</i>	0,75 (0,50 - 1,11)		0,84 (0,53 - 1,33)	
<b>Critères IRM</b>				
Augmentation de la charge lésionnelle (1) semaine 108	0,72	2,21		
<i>Réduction par rapport au placebo</i>	67%***			
Nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium à 108 semaines	0,38	1,18	Non évalué	
<i>Réduction par rapport au placebo (IC<sub>95%</sub>)</i>	-0,80 (-1,20 -0,39)****			
Nombre de lésion active unique / IRM	0,75	2,46		
<i>Réduction par rapport au placebo (IC<sub>95%</sub>)</i>	69%, (59%; 77%)****			

\*\*\*\* p<0.0001 \*\*\* p<0.001 \*\* p<0.01 \* p<0.05 versus placebo

(1) Charge lésionnelle : volume total des lésions (T2 et T1 hypointense) en ml

Efficacité chez les patients présentant des formes très actives de la maladie :

Un effet du traitement sur les poussées et sur la progression du handicap confirmé à 3 mois a également été observé dans un sous-groupe de patients présentant une forme très active de la maladie. D'après la méthodologie de l'étude, la forme très active de la maladie était définie par 2 poussées ou plus sur 1 an, et avec au moins une lésion rehaussée par le gadolinium identifiée à l'IRM cérébral. Aucune analyse de sous-groupe similaire n'a été effectuée dans l'étude TOWER car les données IRM n'étaient pas disponibles.

Il n'y a pas de données disponibles chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (traitement d'au moins un an) et ayant eu sous traitement au cours de l'année précédente au moins 1 poussée et au moins 9 lésions hyper-intenses en T2 à

l'IRM cérébral ou au moins 1 lésion rehaussée par le gadolinium, ou chez les patients ayant eu un taux de poussée inchangé ou augmenté l'année précédente par rapport aux 2 années antérieures.

L'étude TOPIC était une étude en double aveugle contrôlée versus placebo qui a évalué le tériflunomide aux doses de 7 mg ou 14 mg en une prise par jour pendant une période allant jusqu'à 108 semaines chez des patients ayant eu un 1er évènement démyélinisant (âge moyen 32,1 ans). Le critère primaire était le délai de survenue d'un second évènement clinique (poussée). Au total 618 patients ont été randomisés pour recevoir du tériflunomide 7 mg (205) ou 14 mg (216) ou le placebo (197). Le risque d'apparition d'un second évènement clinique sur 2 ans était de 35,9% dans le groupe placebo et 24,0% dans le groupe tériflunomide 14 mg (risque relatif 0,57 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,38 à 0,87,  $p=0,0087$ ). Les résultats de l'étude TOPIC ont confirmé l'efficacité du tériflunomide chez les patients atteints de SEP rémittente (incluant les SEP rémittentes à un stade précoce ayant eu un 1er évènement clinique démyélinisant et des lésions IRM disséminées dans le temps et dans l'espace).

L'efficacité du tériflunomide a été comparée à celle d'un traitement par interféron bêta-1a par voie sous-cutanée (à la dose recommandée de 44 µg trois fois par semaine) chez 324 patients randomisés dans le cadre d'une étude (TENERE) dont la durée de traitement était de 48 semaines minimum (114 semaines maximum). Le risque d'échec (poussée confirmée ou arrêt définitif du traitement, selon l'évènement survenu en premier) était le principal critère d'évaluation. Le nombre de patients ayant arrêté définitivement le traitement dans le groupe tériflunomide 14 mg était de 22 sur 111 (19,8%), les raisons étant évènements indésirables (10,8%), manque d'efficacité (3,6%), autres raisons (4,5%) et perdus de vue (0,9%). Le nombre de patients ayant arrêté le traitement définitivement dans le groupe interféron bêta-1a en sous-cutané était de 30 sur 104 (28,8%), les raisons étant évènements indésirables (21,2%), manque d'efficacité (1,9%), autres raisons (4,8%) et non respect du protocole (1%). Le tériflunomide à la dose de 14 mg/jour n'était pas supérieure à l'interféron bêta-1a pour le critère d'évaluation principal : le pourcentage estimé de patients présentant un échec du traitement à 96 semaines selon la technique de Kaplan-Meier était de 41,1 % versus 44,4 % (tériflunomide 14 mg versus interféron bêta-1a,  $p=0,5955$ ).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec AUBAGIO chez les enfants de moins de 10 ans atteints de sclérose en plaques (voir la rubrique posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec AUBAGIO chez certains sous-groupes d'enfants atteints de sclérose en plaques (voir la rubrique posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le temps médian nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales est de 1 à 4 heures après l'administration répétée d'une dose de tériflunomide par voie orale, avec une biodisponibilité élevée (environ 100 %).

L'ingestion d'aliments n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les propriétés pharmacocinétiques du tériflunomide.

D'après les paramètres pharmacocinétiques moyens attendus calculés par une pharmacocinétique de population (PopPK) sur la base de données recueillies chez des volontaires sains et chez des patients atteints de SEP, le temps nécessaire pour atteindre la concentration à l'équilibre est assez



long (environ 100 jours (3,5 mois) pour atteindre 95 % de la concentration à l'équilibre) et le taux d'accumulation moyen estimé de l'ASC est de 34.

#### Distribution

Le tériflunomide est fortement lié aux protéines plasmatiques (>99 %), probablement à l'albumine et est distribué essentiellement dans le plasma. Le volume de distribution est de 11 l après une administration unique par voie intraveineuse (IV). Toutefois, ce volume est probablement sous-estimé car une distribution tissulaire importante a été observée chez le rat.

#### Biotransformation

Modérément métabolisé, le tériflunomide est le seul composant détecté dans le sang. La voie de biotransformation principale du tériflunomide est l'hydrolyse, l'oxydation constituant une voie secondaire. Les voies secondaires impliquent l'oxydation, la N-acétylation et la conjugaison du sulfate.

#### Élimination

Le tériflunomide est excrété par voie gastro-intestinale, essentiellement biliaire sous forme inchangée et très probablement par sécrétion directe. Le tériflunomide est un substrat du transporteur d'efflux BCRP, qui pourrait intervenir dans la sécrétion directe. En 21 jours, 60,1 % de la dose administrée sont excrétés dans les fèces (37,5 %) et l'urine (22,6 %). Après la procédure d'élimination accélérée à l'aide de colestyramine, 23,1 % supplémentaires ont été éliminés (essentiellement dans les fèces). Sur la base des paramètres pharmacocinétiques reposant sur le modèle PopPK du tériflunomide chez des volontaires sains et des patients atteints de SEP, la demi-vie médiane était d'environ 19 jours après une administration répétée de doses de 14 mg. Après une administration unique par voie IV, la clairance corporelle totale du tériflunomide est de 30,5 ml/h.

#### *Procédure d'élimination accélérée : colestyramine et charbon actif*

L'élimination du tériflunomide de la circulation peut être accélérée par l'administration de colestyramine ou de charbon actif, probablement grâce à interruption des processus de réabsorption au niveau intestinal. Les concentrations de tériflunomide mesurées au cours d'une procédure d'élimination accélérée de 11 jours utilisant 8 ou 4 g de colestyramine trois fois par jour ou 50 g de charbon actif deux fois par jour après l'arrêt du traitement par tériflunomide ont démontré que ces mesures permettaient d'accélérer efficacement l'élimination du tériflunomide, réduisant ainsi de plus de 98 % les concentrations plasmatiques de tériflunomide (plus rapidement avec la colestyramine qu'avec le charbon actif). Après l'arrêt du tériflunomide et l'administration de 8 g de colestyramine trois fois par jour, la concentration plasmatique de tériflunomide est réduite de 52 % à la fin du jour 1, de 91 % à la fin du jour 3, de 99,2 % à la fin du jour 7 et de 99,9 % à la fin du jour 11. Le choix entre les procédures d'élimination dépend de leur tolérance par le patient. En cas de problèmes de tolérance lors de l'administration de 8 g de colestyramine trois fois par jour, il est possible de diminuer la dose à 4 g trois fois par jour. Il est également possible d'utiliser du charbon actif (les 11 jours d'administration ne doivent pas nécessairement être consécutifs, sauf si la concentration de tériflunomide doit être diminuée rapidement).

#### Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique augmente de façon proportionnelle à la dose après l'administration par voie orale d'une dose de 7 à 14 mg de tériflunomide.

#### Caractéristiques dans des groupes de patients spécifiques

##### *Selon le sexe ou l'âge (patients âgés ou pédiatriques)*

Plusieurs sources de variabilité intrinsèque ont été identifiées chez des sujets sains et des patients atteints de SEP, selon l'analyse PopPK : l'âge, le poids corporel, le sexe, la race, ainsi que les taux d'albumine et de bilirubine. Leur impact reste toutefois limité ( $\leq 31$  %).

#### *Insuffisance hépatique*

Une insuffisance hépatique légère ou modérée n'avait pas d'impact sur les propriétés pharmacocinétiques du tériflunomide. Aucun ajustement de dose n'est donc à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Cependant le tériflunomide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir les rubriques posologie et mode d'administration et contre-indications).

#### *Insuffisance rénale*

Une atteinte sévère de la fonction rénale n'a pas eu d'impact sur les paramètres pharmacocinétiques du tériflunomide. Aucun ajustement de dose n'est donc à prévoir chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

### **Données de sécurité préclinique**

L'administration répétée de tériflunomide par voie orale à des souris, des rats et des chiens pendant une durée maximale de 3, 6, et 12 mois, respectivement, a révélé que la toxicité ciblait principalement la moelle osseuse, les organes lymphoïdes, la cavité buccale/ le tractus gastro-intestinal, les organes reproducteurs et le pancréas. Des signes d'un effet oxydant sur les globules rouges ont également été observés. Des cas d'anémie, de diminution de la numération plaquettaire et d'atteintes du système immunitaire, notamment leucopénie, lymphopénie et infections secondaires, étaient liés aux effets du médicament sur la moelle osseuse et/ou les organes lymphoïdes. La plupart des effets sont dus au mode d'action fondamental du composé (inhibition de la division cellulaire). Les animaux sont plus sensibles que les humains aux effets pharmacologiques du tériflunomide, et donc à la toxicité. Une toxicité chez l'animal a donc été observée à des concentrations équivalentes ou inférieures aux concentrations thérapeutiques chez l'homme.

Le tériflunomide n'est pas mutagène *in vitro* ni clastogène *in vivo*. La clastogénicité observée *in vitro* a été considérée comme indirectement liée au déséquilibre du pool de nucléotides résultant de l'inhibition de la DHO-DH. Le métabolite mineur TFMA (4-trifluorométhylaniline) a entraîné une mutagénicité et une clastogénicité *in vitro* mais pas *in vivo*.

Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé ni chez les rats ni chez les souris.

La fécondité n'a pas été affectée chez le rat, en dépit des effets indésirables du tériflunomide sur les organes reproducteurs mâles, notamment la diminution du nombre de spermatozoïdes. Aucune malformation externe n'a été relevée chez la progéniture des rats mâles qui avaient reçu du tériflunomide avant l'accouplement avec des rats femelles non traitées. Le tériflunomide s'est révélé embryotoxique et tératogène chez le rat et le lapin à des doses situées proches des doses thérapeutiques pour l'homme. Des effets indésirables sur la progéniture ont également été observés lors de l'administration du tériflunomide à des rats femelles gravides pendant la gestation et l'allaitement. Le risque de toxicité embryo-fœtale transmis par l'homme et due au traitement par le tériflunomide est considéré comme faible. Selon les estimations, l'exposition plasmatique de la femme *via* le sperme d'un patient traité serait 100 fois inférieure à celle résultant de l'administration de 14 mg de tériflunomide par voie orale.

### **DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

Durée de conservation : 3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/838/002 ; CIP 3400927499890; boîte de 28 comprimés pelliculés

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION/DELIVRANCE/ PRISE EN CHARGE :

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Médicament soumis à prescription réservée aux spécialistes en neurologie.

Remboursement Séc. Soc. à 65% et agréé collectivités. Médicaments d'exception et prescription en conformité avec la FIT.

Prix boîte de 28 comprimés : 760,16€ / CTJ 27,15€

### TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

75008 Paris

France

### EXPLOITANT

GENZYME S.A.S.

33-35 boulevard de la Paix

78105 Saint-Germain-en-Laye Cedex

Tél : 0 825 825 863 (N° Indigo 0,15€ TTC/min)

Pharmacovigilance : 0 800 801 052 (service et appel gratuits)

Information médicale et pharmaceutique : 0 800 100 499 (service et appel gratuits)

### DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2017(V1)

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

*Genzyme et ses collaborateurs s'engagent :*

- à respecter la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et le référentiel de certification, notamment l'interdiction de procurer des avantages et de remettre des échantillons.
- à connaître et respecter les règles d'organisation des rencontres édictées par le professionnel de santé.

*Nous sommes à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie formalisées par Genzyme et à répondre à vos questions.*

*Dans le cadre de notre activité d'information promotionnelle, Genzyme est amené à recueillir et traiter informatiquement des données à caractère personnel. Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données vous concernant en vous adressant à notre Pharmacien Responsable à l'adresse e-mail [France.qualite@genzyme.com](mailto:France.qualite@genzyme.com)*

*Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative aux pratiques et à la qualité de notre activité d'information promotionnelle en vous adressant à notre Pharmacien Responsable à l'adresse e-mail [France.qualite@genzyme.com](mailto:France.qualite@genzyme.com)*