

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **AUBAGIO^{MD}**

Comprimés de tériflunomide
Comprimés, 14 mg, Administration Orale

Agent immunomodulateur

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest,
Toronto ON,
M2R 3T4

Date d'approbation initiale :
17 avril 2024

s-a version 11.0 datée du 17 avril 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 284693

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

| | |
|--|---------|
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique | 06/2023 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire | 06/2023 |
| 7.1.3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales, Enfants | 06/2023 |

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|-----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques | 5 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique | 6 |
| 4.5 Dose oubliée | 6 |
| 5 SURDOSAGE | 6 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 7 |
| 7.1 Populations particulières | 15 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 15 |
| 7.1.2 Allaitement | 16 |
| 7.1.3 Enfants | 16 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 16 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 17 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 17 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques | 17 |
| 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives | 21 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation | 21 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 23 |
| 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses | 23 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 9.4 | Interactions médicament-médicament..... | 23 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment..... | 25 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale..... | 26 |
| 9.7 | Interactions médicament-tests de laboratoire..... | 26 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 26 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 26 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 26 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 27 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 29 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 29 |
| | PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES | 30 |
| 13 | INFORMATION PHARMACEUTIQUES | 30 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 31 |
| 14.1 | Essais cliniques par indication | 31 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 37 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 37 |
| | RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | 40 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AUBAGIO (tériflunomide) est indiqué pour :

- 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.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'AUBAGIO n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques et AUBAGIO n'est pas recommandé chez cette population de patients.

1.2 Personnes âgées

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées).

2 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique)
- sont enceintes ou les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes). 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

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- **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 au moins six mois après le début d'AUBAGIO (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et 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 7 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 aptes à 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 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, Procédure d'élimination accélérée et 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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 au moins six mois après le début d'AUBAGIO (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).
- Il faut obtenir une formule sanguine complète (FSC) au cours des six mois précédant le début du traitement par AUBAGIO, puis périodiquement tout au long du traitement. La surveillance devrait ensuite se faire en fonction des signes et symptômes d'infection, le cas échéant (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).
- Avant de commencer AUBAGIO, procéder à un test de dépistage de la tuberculose latente chez les patients (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire - Infections).
- Vérifier la tension artérielle avant le début du traitement par AUBAGIO et périodiquement tout au long du traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).
- Obtenir un test de grossesse négatif avant le début du traitement par AUBAGIO (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).

4.2 Dose 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 n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques et AUBAGIO n'est pas recommandé chez cette population de patients.

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 2 CONTRE-INDICATIONS; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées, 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

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 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction 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.

4.5 Dose oubliée

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

5 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée).

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | 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 |

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES *de la section 3*

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.

Appareil 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 durant une période allant jusqu'à 2 ans dans le cadre des essais contrôlés avec placebo. Au cours d'une étude de prolongation de longue durée portant sur l'innocuité, de nouveaux cas d'hypertension ont été signalés à titre d'effet indésirable survenu pendant le traitement chez 13,4 % de l'ensemble des patients traités par le tériflunomide à 14 mg pendant une durée médiane d'environ 5 ans. À chaque intervalle de 6 mois du traitement de longue durée, de nouveaux cas d'hypertension ont été signalés à titre d'effet indésirable survenu pendant le traitement chez une proportion de patients traités par AUBAGIO allant jusqu'à 3 %. Il faut vérifier la tension artérielle avant le début du traitement par AUBAGIO et périodiquement tout au long de celui-ci. 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 8 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 thrombocytopenie 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, puis périodiquement tout au long de celui-ci. 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 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique; 7 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.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Fonction 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 2 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 une période de traitement maximale de 2 ans. 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.

Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (DILI), ayant dans certains cas menacé le pronostic vital, ont été observées après la commercialisation du produit (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets

indésirables observés après la commercialisation). Le délai d'apparition des DILI allait de quelques jours à plusieurs années après l'amorce du traitement par AUBAGIO. Les DILI ont touché des patients porteurs ou non de facteurs de risque, notamment des antécédents d'hépatotoxicité médicamenteuse ou l'emploi d'autres médicaments hépatotoxiques, y compris des agents visant le traitement de la sclérose en plaques. Vu le risque de lésion hépatique grave, il faut user de prudence et surveiller étroitement les patients qui reçoivent AUBAGIO avec d'autres médicaments pouvant être toxiques pour le foie, ou qui ont des antécédents d'hépatotoxicité médicamenteuse (voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Hépatotoxicité et risque de tératogénéité).

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 au moins six mois après le début d'AUBAGIO. On recommande une surveillance additionnelle si AUBAGIO est utilisé avec d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques ou en présence d'antécédents d'hépatotoxicité médicamenteuse. 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. Le patient doit être avisé de signaler immédiatement tout signe ou symptôme d'hépatotoxicité. Si on soupçonne une anomalie hépatique induite par le tériflunomide, il faut cesser AUBAGIO et appliquer une procédure d'élimination accélérée (voir 7 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.

Insuffisance hépatique

AUBAGIO est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et 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.

Pancréatite

De très rares cas de pancréatite symptomatique aiguë sans autre étiologie ont été signalés chez des patients adultes atteints de SP traités par tériflunomide (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

Dans un essai clinique mené auprès de patients pédiatriques atteints de SP, la fréquence de pancréatite était plus élevée chez les patients traités par le tériflunomide que chez les patients ayant reçu le placebo et plus élevée que celle observée chez les patients adultes atteints de SP (voir la section 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Population pédiatrique).

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 (7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée).

Système 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 7 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 2 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la

commercialisation).

Il faut aviser le patient de mettre fin au traitement par AUBAGIO et de consulter un professionnel de la santé 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 7 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.

Surveillance et tests de laboratoire

- Il faut vérifier la tension artérielle avant le début du traitement par AUBAGIO et périodiquement tout au long du traitement. 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, puis périodiquement tout au long du traitement. 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 au moins six mois après le début d'AUBAGIO.
- Il faut obtenir un test de grossesse négatif avant le début du traitement par AUBAGIO

Systeme nerveux

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 tétriflunomide.

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 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée).

Fonction rénale

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale sévère n'a exercé aucun impact sur la pharmacocinétique du tétriflunomide. 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 tétriflunomide n'est pas recommandé chez cette population.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Risque tératogène**

Utilisation chez les femmes aptes à procréer

AUBAGIO est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou les femmes aptes à 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 7 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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement). 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 aptes à 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 2 CONTRE-INDICATIONS). Avant de commencer un traitement par AUBAGIO, il faut bien renseigner la patiente au sujet du risque potentiel grave pour le fœtus (3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Hépatotoxicité et risque 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 professionnel de la santé immédiatement et subir un test de grossesse; et si le test est positif, le professionnel de la santé et la patiente devront discuter du risque pour le fœtus.

À l'arrêt d'AUBAGIO, toutes les femmes aptes à de procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable doivent subir une procédure d'élimination accélérée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, 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 9 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 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée) pour ramener leur taux plasmatique de tériflunomide à moins de 0,02 mg/L.

Appareil 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 téflunomide, la molécule mère du tériflunomide. 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.

Des cas graves d'hypertension pulmonaire, dont certains ont entraîné la mort, ont été signalés avec AUBAGIO après la commercialisation (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). Le délai avant l'apparition de l'hypertension pulmonaire variait de plusieurs jours à plusieurs années après l'instauration du traitement par AUBAGIO. Dans plusieurs cas, les patients présentaient une hypertension sous-jacente, une hypertension pulmonaire, une embolie pulmonaire ou une MPI.

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée).

Peau

Réactions indésirables cutanées sévères

Des cas de réactions cutanées graves, parfois mortelles, dont des cas de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et d'hypersensibilité médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS), ont été signalés après la commercialisation chez des patients atteints de SP traités par AUBAGIO.

Si des réactions cutanées et/ou muqueuses (stomatite ulcéreuse) sont observées et font soupçonner des réactions cutanées majeures généralisées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ou hypersensibilité médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux), il faut cesser l'administration d'AUBAGIO et instaurer sur-le-champ une procédure d'élimination accélérée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée). La reprise ultérieure du traitement par AUBAGIO est contre-indiquée dans de tels cas (voir 2 **Error! Reference source not found.**).

De nouveaux cas de psoriasis (y compris le psoriasis pustuleux) et l'aggravation de cas existants de psoriasis ont été signalés chez des patients sous tétriflunomide. L'arrêt du traitement et l'instauration d'une mesure d'élimination accélérée peuvent être envisagés dans de tels cas, en fonction de la maladie et des antécédents médicaux de chaque patient (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

AUBAGIO est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes).

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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes).

Les femmes aptes à 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes).

Registre des grossesses

Les patientes qui deviennent enceintes ou qui pensent l'être pendant le traitement par AUBAGIO ou jusqu'à deux ans après l'arrêt de celui-ci doivent contacter leur professionnel de la santé. 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 1 877 311-8972.

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.

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'AUBAGIO n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques et AUBAGIO n'est pas recommandé chez cette population de patients (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, population pédiatrique).

7.1.4 Personnes âgées

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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Les résultats sur l'innocuité obtenus au cours du traitement de longue durée par AUBAGIO concordent généralement avec ceux qui ont été signalés durant les essais contrôlés avec placebo d'une durée de 2 ans (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Innocuité à long terme).

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.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Adulte

Essais contrôlés avec placebo

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 14 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 Terme préféré (%) | 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 Terme préféré (%) | Tériflunomide | |
|--|--------------------|----------------------|
| | 14 mg (n = 786) | Placebo (n = 806) |
| 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'alopecie ont été de 1,5 % dans le groupe sous tériflunomide à 14 mg, contre 0,1 % dans le groupe sous placebo.

Innocuité à long terme

L'innocuité du tériflunomide a été évaluée dans le cadre d'une prolongation de longue durée d'un essai contrôlé avec placebo (TEMPO) mené chez des patients atteints de sclérose en plaques (SP) rémittente et traités par le tériflunomide pendant une durée médiane globale d'environ 5 ans (durée maximale du traitement d'environ 8,5 ans). Les résultats sur l'innocuité obtenus au cours du traitement de longue durée par AUBAGIO concordent généralement avec ceux qui ont été signalés durant les essais contrôlés avec placebo d'une durée de 2 ans (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Essais contrôlés avec placebo).

Population pédiatrique

Dans un essai clinique mené auprès de patients pédiatriques atteints de SP, une pancréatite a été observée chez 1,8 % (2/109) des patients ayant reçu AUBAGIO comparativement à aucun patient (0/57) ayant reçu le placebo; l'un de ces cas a été grave. Deux cas supplémentaires de pancréatite ont été signalés pendant le traitement par le tériflunomide dans l'étude ouverte. Les symptômes cliniques comprenaient des douleurs abdominales, des nausées et/ou des vomissements. Les taux sériques d'amylase et de lipase étaient élevés chez ces patients. Le délai d'apparition était d'environ un à trois ans. Tous les patients se sont rétablis après l'arrêt du traitement et une procédure d'élimination accélérée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Procédure d'élimination générale accélérée; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Les effets indésirables suivants ont également été signalés plus fréquemment dans le cadre de l'essai clinique sur la SP pédiatrique que dans le cadre des essais cliniques sur la SP chez les adultes :

L'alopecie a été signalée chez 22,0 % des patients traités par le tériflunomide comparativement à 12,3 % des patients traités par le placebo.

Des infections ont été signalées chez 66,1 % des patients traités par le tériflunomide comparativement à 45,6 % des patients traités par le placebo. Parmi eux, une rhinopharyngite et des infections des voies respiratoires supérieures ont été signalées plus fréquemment avec le tériflunomide.

Une augmentation de la créatine phosphokinase a été signalée chez 5,5 % des patients traités par le tériflunomide comparativement à 0 % chez les patients traités par le placebo. La majorité des cas ont été associés à un exercice physique documenté.

Une paresthésie a été signalée chez 11,0 % des patients traités par le tériflunomide contre 1,8 % chez les patients traités par le placebo.

Des douleurs abdominales ont été signalées chez 11,0 % des patients traités par le tériflunomide comparativement à 1,8 % des patients traités par le placebo.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

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 %) |

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Réactions d'hypersensibilité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau)

- Réactions cutanées sévères incluant l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, le syndrome de Stevens-Johnson et l'hypersensibilité médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS)
- Psoriasis (y compris psoriasis pustuleux et psoriasis unguéal)
- Troubles unguéaux

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire)

- Maladie pulmonaire interstitielle
- Hypertension pulmonaire

Troubles gastro-intestinaux (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Peau)

- Stomatite (p. ex., aphtheuse ou ulcéreuse)
- Pancréatite chez les patients adultes et pédiatriques
- Colite

Troubles hépatobiliaires (voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Hépatotoxicité et risque de tératogénicité, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique)

Troubles hépatiques

- Insuffisance hépatique
- Lésion hépatique d'origine médicamenteuse (DILI)

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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 prudence s'impose si AUBAGIO est utilisé en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques, vu le risque d'effets toxiques additifs pour le foie, ainsi qu'en présence d'antécédents d'hépatotoxicité médicamenteuse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

9.4 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 géfitinib) peuvent augmenter l'exposition au tériflunomide.

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

Effets potentiels d'AUBAGIO sur d'autres médicaments

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

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> |

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

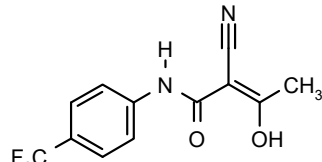
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : tériflunomide

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ & 270,21



Formule de structure :

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

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 :

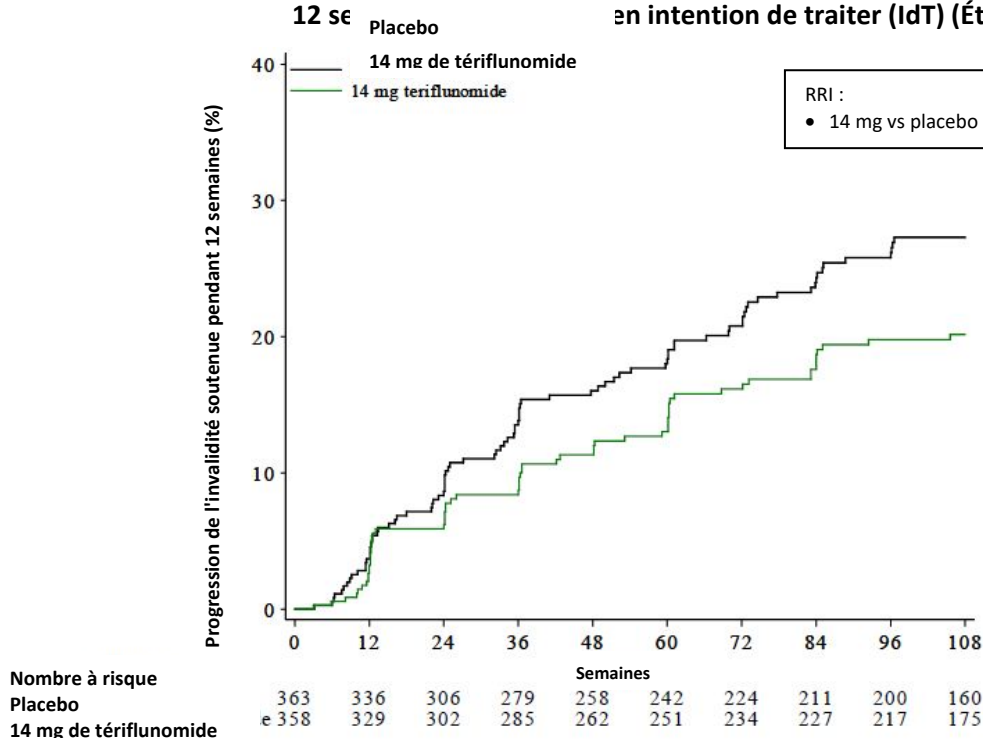
Tableau 5 - Résultats cliniques et à l'IRM de l'étude TEMSO

| | 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 en intention de traiter (IdT) (Étude 1)



ÉTUDE 2

L'efficacité d'AUBAGIO a été démontrée lors de 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 uniques quotidiennes 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 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).

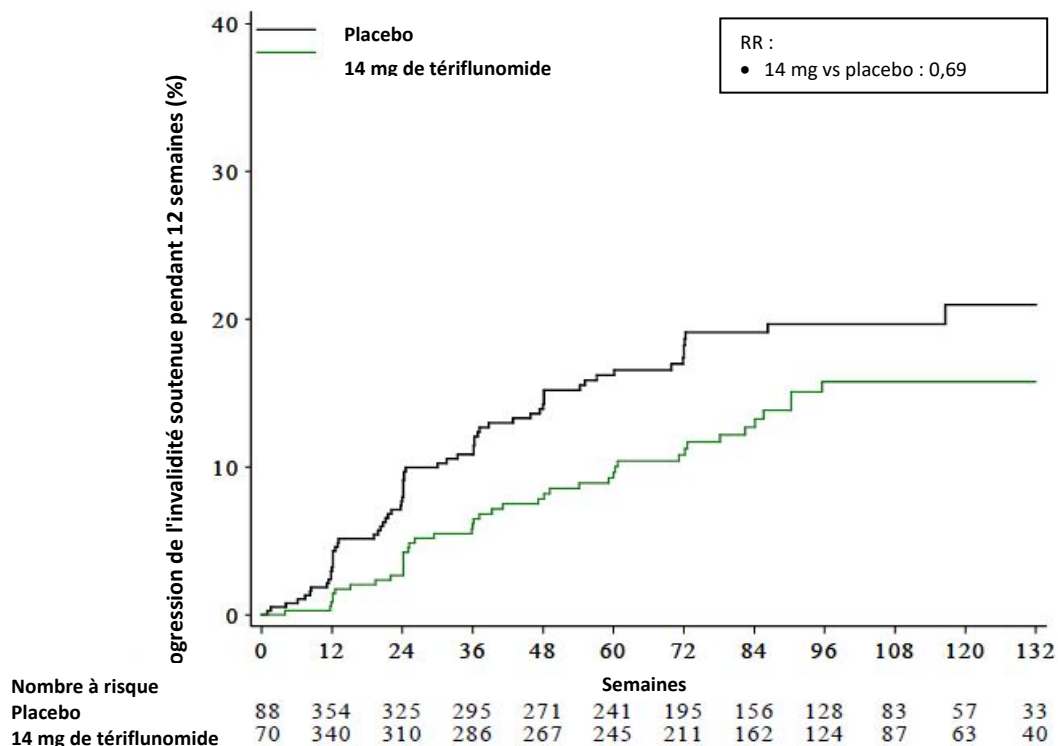
Le risque de progression de l'invalidité soutenue pendant 12 semaines (mesurée par une augmentation d'au moins un point du score EDSS de départ $\leq 5,5$ ou une augmentation de 0,5 point pour les sujets dont le score EDSS au départ était $> 5,5$) a diminué significativement uniquement dans le groupe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



15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Génotoxicité : Le tétriflunomide 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 tétriflunomide, 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.

Mutagenèse : Le tétriflunomide ne s'est pas révélé mutagène lors du test de mutation bactérienne

observé chez les rejetons a été de 1,0 mg/kg/jour.

Altération de la fertilité : 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE

Pr **AUBAGIO**^{MD}

Comprimés de tériflunomide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AUBAGIO** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet **d'AUBAGIO**.

Mises en garde et précautions importantes

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 professionnel de la santé 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 au moins six mois après avoir commencé le traitement par AUBAGIO.

Appelez votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez le moindre symptôme d'un problème de foie (pour obtenir une liste des symptômes, voir ci-dessous le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**).

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 professionnel de la santé peut vous prescrire un médicament pour aider à réduire vos taux sanguins d'AUBAGIO plus rapidement. Votre professionnel de la santé 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** apte à 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 professionnel de la santé immédiatement.

Pour quoi AUBAGIO est-il utilisé?

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

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur ou pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques | | | |
| Problème de foie : teinte jaune de la peau ou des yeux, urines foncées et selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit | | | √ |
| PEU FRÉQUENT | | | |
| Baisse du taux de plaquettes : ecchymoses ou saignements plus longs que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse | | √ | |
| Problèmes cardiaques graves : pression ou serrement douloureux entre les omoplates, dans la poitrine, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de vertige, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de s'évanouir et battements de cœur pouvant être irréguliers Des décès dus à des problèmes cardiaques sont survenus chez des patients traités par AUBAGIO. | | | √ |
| Neuropathie périphérique/ syndrome du canal carpien : engourdissement ou picotements au niveau des mains ou des pieds | | √ | |
| RARE | | | |
| Pneumopathie interstitielle (maladie qui cause une inflammation ou des lésions du tissu pulmonaire) : essoufflement | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| au repos qui s'aggrave à l'effort, gêne respiratoire, toux persistante | | | |
| FRÉQUENCE INCONNUE | | | |
| Réaction allergique : difficultés à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, maux de cœur et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge | | | √ |
| Colite (maladie chronique de l'appareil digestif) : diarrhée avec sang ou pus, douleur abdominale, crampes, douleur rectale ou saignement rectal, perte de poids, fatigue | | √ | |
| Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements de cœur rapides, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher | | | √ |
| Psoriasis (maladie chronique de la peau qui touche la peau ou les ongles) : plaques de peau rouges couvertes de squames (croûtes) épaisses argentées, peau sèche et gercée qui pourrait saigner, démangeaisons, sensation de brûlure ou douleur, articulations enflées et raides | | √ | |
| Réactions cutanées sévères : fièvre, éruption cutanée sévère, ganglions lymphatiques enflés, sensation d'avoir la grippe, cloques sur la peau et desquamation qui peuvent commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux ou des parties génitales et s'étendre à d'autres parties du corps, peau ou yeux jaunes, | | | √ |

