

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUBAGIO 7 mg comprimés pelliculés
AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

AUBAGIO 7 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 7 mg de tériméthomol.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 77 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 14 mg de tériméthomol.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 72 mg de lactose (sous forme de monohydrate)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

AUBAGIO 7 mg comprimés pelliculés

Gris bleu-verdâtre très clair à bleu-verdâtre pâle, comprimés pelliculés hexagonaux de 7,5 mm marqués d'un côté (« 7 ») et gravés d'un logo de société de l'autre.

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés pentagonaux bleu pâle à bleu pastel, de 7,5 mm marqués d'un côté (« 14 ») et gravés d'un logo de société de l'autre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AUBAGIO est indiqué dans le traitement des patients adultes et des patients enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).

Voir la rubrique 5.1 qui contient des informations importantes sur la population pour laquelle l'efficacité a été établie.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes

Chez les adultes, la posologie recommandée du tériflunomide est de 14 mg une fois par jour.

Population pédiatrique (10 ans et plus)

La posologie recommandée chez les patients pédiatriques (âgés de 10 ans et plus) dépend du poids corporel :

- Patients pédiatriques ayant un poids > 40 kg : 14 mg une fois par jour.
- Patients pédiatriques ayant un poids ≤ 40 kg : 7 mg une fois par jour.

Les patients pédiatriques qui atteignent un poids stable supérieur à 40 kg doivent poursuivre avec 14 mg une fois par jour.

Les comprimés pelliculés peuvent être pris avec ou sans aliments.

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 4.3).

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 4.3).

Population pédiatrique (moins de 10 ans)

La sécurité d'emploi et l'efficacité du tériflunomide chez les enfants âgés de moins de 10 ans n'ont pas encore été établies.

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.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 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 4.6). Une grossesse doit être exclue avant de débuter le traitement (voir rubrique 4.6).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

- Patients en état d'immunodéficience sévère, par exemple le syndrome d'immunodéficience acquise (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 4.4).
- 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.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance

Avant le traitement

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

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

Pendant le traitement

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

- Pression artérielle
 - Contrôle périodique
- Alanine aminotransférase/Sérum glutamopyruvate transférase (ALAT/SGPT)
 - Les enzymes hépatiques doivent être dosées au moins toutes les quatre semaines pendant les 6 premiers mois de traitement et régulièrement par la suite
 - Envisager des dosages supplémentaires lorsqu'AUBAGIO est prescrit à des patients présentant des troubles hépatiques préexistants ou prescrit avec des médicaments concomitants potentiellement hépatotoxiques ou en fonction de l'apparition de signes et symptômes cliniques tels que nausées inexplicées, vomissements, douleur abdominale, fatigue, anorexie, ictere et/ou urines foncées. Les enzymes hépatiques doivent être dosées toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement et au moins toutes les 8 semaines par la suite pendant au moins 2 ans après l'initiation du traitement.
 - En cas d'ALAT (SGPT) augmentées entre 2 et 3 fois la normale de la limite supérieure de la normale, le dosage doit être effectué toutes les semaines.
- Une formule sanguine complète doit être réalisée en fonction des signes cliniques et symptômes (par exemple infections) apparaissant pendant le traitement.

Procédure d'élimination accélérée

Le tériméthotrexate 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 tériméthotrexate (voir les rubriques 4.6 et 5.2 pour les détails de la procédure).

Effets hépatiques

Des élévarions des enzymes hépatiques ont été observées chez les patients traités par le tériméthotrexate (voir rubrique 4.8). Ces élévarions sont principalement survenues au cours des 6 premiers mois de traitement.

Des cas d'hépatites médicamenteuses ont été observées au cours du traitement par tériméthotrexate mettant parfois en jeu le pronostic vital. La plupart des cas d'hépatites médicamenteuses sont survenues avec un délai

de plusieurs semaines ou plusieurs mois après l'initiation du traitement par tétriflunomide, mais elles peuvent survenir après une utilisation prolongée.

Le risque d'augmentation des enzymes hépatiques et d'hépatites médicamenteuses sous tétriflunomide peut être augmenté chez les patients atteints d'un trouble hépatique préexistant, chez les patients traités par des médicaments hépatotoxiques concomitants et/ou qui consomment de grandes quantités d'alcool. Ces patients doivent donc être surveillés attentivement afin de détecter tout signe ou symptôme d'atteinte hépatique.

Le traitement par le tétriflunomide doit être interrompu et une procédure d'élimination accélérée doit être envisagée en cas de suspicion d'atteinte hépatique. En cas de confirmation d'élévation des enzymes hépatiques (supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale : LSN), le traitement par le tétriflunomide doit être interrompu.

En cas d'arrêt de traitement, le suivi de la fonction hépatique doit être poursuivi jusqu'à la normalisation du niveau des transaminases.

Hypoprotéinémie

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

Pression artérielle

La pression artérielle peut augmenter au cours du traitement par le tétriflunomide (voir rubrique 4.8). La pression artérielle doit être mesurée avant l'instauration du traitement par le tétriflunomide 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 tétriflunomide.

Infections

L'instauration du traitement par le tétriflunomide 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 tétriflunomide (voir rubrique 4.8). Des cas d'infections à herpès virus, y compris l'herpès buccal et le zona, ont été rapportés avec le tétriflunomide (voir rubrique 4.8), certains d'entre eux étant graves, y compris la méningoencéphalite herpétique et l'herpès disséminé. Ils peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Compte tenu de l'effet immunomodulateur du tétriflunomide, 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 du tétriflunomide 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 du traitement.

Réactions respiratoires

Un cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ainsi que des cas d'hypertension pulmonaire ont été rapportés après la commercialisation. Le risque de PID peut être plus élevé chez les patients avec 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 médicament est nécessaire, une procédure d'élimination accélérée doit être envisagée.

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 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 tétriflunomide doit être envisagée.

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

Réactions cutanées

Des cas de réactions cutanées graves parfois fatales y compris le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et le-syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés avec AUBAGIO.

En présence de réactions au niveau de la peau et/ou des muqueuses (stomatite ulcéruse) faisant soupçonner des réactions cutanées généralisées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique [syndrome de Lyell] ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), le tétriflunomide 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 tétriflunomide (voir rubrique 4.3).

Une nouvelle poussée de psoriasis (notamment psoriasis pustuleux) et une aggravation d'un psoriasis préexistant ont été rapportées pendant l'utilisation de tétriflunomide. Un arrêt du traitement et l'instauration d'une procédure d'élimination accélérée peuvent être envisagés en fonction de la maladie et des antécédents médicaux du patient.

Des ulcères cutanés et une altération de la cicatrisation des plaies peuvent potentiellement survenir chez les patients traités par AUBAGIO. Si un ulcère cutané associé à AUBAGIO est suspecté, si les ulcères cutanés persistent malgré un traitement approprié, ou s'il existe un risque élevé d'altération de la cicatrisation des plaies après une intervention chirurgicale, envisager l'arrêt d'AUBAGIO et une procédure d'élimination accélérée du médicament. La décision de reprendre le traitement par AUBAGIO doit être basée sur une évaluation clinique d'une cicatrisation adéquate des plaies.

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique ont été observés chez les patients traités par AUBAGIO (voir rubrique 4.8). 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 atténusés peut entraîner un risque d'infections et doit par conséquent être évitée.

Traitements immunosupresseurs 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.

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.

Population pédiatrique

Pancréatite

Dans l'essai clinique chez l'enfant, des cas de pancréatites, certaines aiguës, ont été observés chez des patients recevant du tériflunomide (voir rubrique 4.8). Les symptômes cliniques comprenaient des douleurs abdominales, des nausées et/ou des vomissements. Les taux d'amylase et de lipase sériques étaient élevés chez ces patients. Le délai d'apparition allait de quelques mois à trois ans. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite. En cas de suspicion de pancréatite, les analyses des enzymes pancréatiques et des paramètres biologiques associés doivent être effectuées. Si la pancréatite est confirmée, le tériflunomide doit être interrompu et une procédure d'élimination accélérée doit être instaurée (voir rubrique 5.2).

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 totale en lactase ou la malabsorption du glucose/galactose.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 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 les contraceptifs oraux : 0,03 mg d'éthinyloestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel
Une augmentation de la C_{max} moyenne et de l'ASC₀₋₂₄ (multiplication par 1,58 et 1,54, respectivement) de l'éthinyloestradiol et de la C_{max} moyenne et de l'ASC₀₋₂₄ (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'aloéstron, la théophylline et la tizanidine) doivent être utilisés avec prudence pendant le traitement par le tériflunomide, car l'efficacité de ces médicaments 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, nateglinide, 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.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Exposition paternelle

Le risque de toxicité embryo-fœtale via le père traité par le tériflunomide est considéré comme faible (voir rubrique 5.3).

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 rubrique 5.3).

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 rubrique 4.3).

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. Les jeunes filles et/ou leurs parents/soignants doivent être informés de la nécessité de contacter le médecin prescripteur lorsque la jeune fille traitée par AUBAGIO a ses règles. Des informations sur la contraception et le risque éventuel pour le fœtus doivent être données aux patientes nouvellement en âge de procréer. L'orientation vers un gynécologue doit être envisagée.

La patiente doit être informée qu'elle doit arrêter AUBAGIO et 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^{er} 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 médicament 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 rubrique 7).

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. Le tériflunomide est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fécondité

Les résultats d'études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fécondité (voir rubrique 5.3). Malgré le manque de données chez l'homme, aucun effet n'est attendu sur la fécondité de l'homme ou de la femme.

4.7 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 léflunomide 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 et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par du tériflunomide (7 mg et 14 mg) étaient respectivement : céphalées (17,8%, 15,7%), diarrhée (13,1%, 13,6%), augmentation des ALT (13%, 15%), nausées (8%, 10,7%) et alopecie (9,8%, 13,5%). 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.

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.

Tableau des effets indésirables

Le tériflunomide a été évalué sur un total de 2267 patients 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 d'environ 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 adultes atteints de formes SEP rémittentes .

Vous trouverez ci-dessous la liste des effets indésirables rapportés avec AUBAGIO (tériflunomide 7 mg ou 14 mg) chez les patients adultes dans le cadre d'études contrôlées contre placebo. 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 indéterminée
Infections et infestations		Grippe, Infection des voies respiratoires supérieures, Infection des voies urinaires, Bronchite, Sinusite, Pharyngite, Cystite, Gastro-entérite virale, Infections à herpèsvirus ^b , Infection dentaire, Laryngite, Tinea pedis (pied d'athlète)	Infections sévères y compris les sepsis ^a			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie ^b , Anémie	Thrombopénie légère (plaquettes $< 100\text{ G/l}$)			
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques légères	Réactions d'hyper-sensibilité (immédiate ou retardée), y compris l'anaphylaxie et l'angioédème			
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Dyslipidémie			
Affections psychiatriques		Anxiété				
Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésies, Sciatique, syndrome du canal carpien,	Hyperesthésie, Névralgie, Neuropathie périphérique			
Affections cardiaques		Palpitations				
Affections vasculaires		Hypertension ^b				

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Pneumopathie interstitielle diffuse			Hypertension pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Nausées	Pancréatite ^{b,c} , Douleurs abdominales hautes, Vomissements, Douleur dentaire	Stomatite, Colite			
Affections hépatobiliaires	Alanine aminotransférases (ALAT) augmentée ^b	Augmentation des Gamma-glutamyl-transférases (gamma-GT) ^b , Augmentation des Aspartate aminotransférases (ASAT) ^b		Hépatite aiguë		Hépatite médicamenteuse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Eruption cutanée, Acné	Atteintes unguérales, psoriasis (notamment psoriasis pustuleux ^{a,b}) Réactions cutanées sévères ^a			
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 anomalies au site d'administration		Douleur, Asthénie ^a				
Investigations		Perte de poids, Diminution des neutrophiles ^b (et des globules blancs ^b) Augmentation				

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
		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

b : voir rubrique 4.4

c : la survenue de l'événement est « fréquente » chez l'enfant sur la base d'une étude clinique contrôlée en pédiatrie ; la survenue de l'événement est « peu fréquente » chez l'adulte

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 chez les patients adultes :

ALAT augmentées (sur base des résultats de laboratoire) par rapport aux valeurs initiales - Population de sécurité d'emploi des études contrôlées contre placebo		
	placebo (N=997)	Tériflunomide 14 mg (N=1002)
>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 chez les patients adultes :

- 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 tétriflunomide, contre 13,6 % des patients du groupe placebo.

Infections

Dans les études contrôlées contre placebo chez les patients adultes, il n'a pas été observé d'augmentation du nombre d'infection grave avec le tétriflunomide 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 chez les patients adultes, 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 plaquettaires (<10 %) était moins prononcé.

Neuropathie périphérique

Dans les études contrôlées contre placebo chez les patients adultes, 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 tétriflunomide 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 tétriflunomide 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 tétriflunomide 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 tétriflunomide 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 tétriflunomide depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4)

Asthénie

Au cours des études contrôlées versus placebo chez les patients adultes, la fréquence des asthénies était de respectivement 2,0%, 1,6% et 2,2% dans les groupes placebo, tétriflunomide 7mg et tétriflunomide 14 mg.

Psoriasis

Dans des études contrôlées versus placebo, la fréquence de psoriasis était respectivement de 0,3 %, 0,3 % et 0,4 % dans les groupes placebo, tétriflunomide 7 mg et tétriflunomide 14 mg.

Affections gastro-intestinales

De rares cas de pancréatites associées au tétriflunomide ont été signalés chez l'adulte durant la période post-commercialisation, y compris des pancréatites nécrosantes et des pseudokystes pancréatiques. Une atteinte pancréatique susceptible d'entraîner une hospitalisation et/ou de nécessiter un traitement adapté peut survenir à tout moment pendant le traitement par tétriflunomide.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité d'emploi chez les enfants (âgés de 10 à 17 ans) recevant du tétriflunomide quotidiennement était globalement similaire à celui observé chez les patients adultes. Toutefois, dans l'étude pédiatrique (166 patients : 109 dans le groupe tétriflunomide et 57 dans le groupe placebo), durant la phase en double aveugle, des cas de pancréatite ont été rapportés chez 1,8 % (2/109) des patients traités par

tériméthomide, contre aucun cas dans le groupe placebo. L'un de ces événements a entraîné une hospitalisation et a nécessité un traitement adapté. Chez les patients pédiatriques traités par tériméthomide dans la phase en ouvert de l'étude, 2 cas additionnels de pancréatite (l'un ayant été signalé comme un événement grave, l'autre étant un événement non grave d'intensité légère) et un cas de pancréatite aiguë grave (avec pseudo-papillome) ont été rapportés. Chez deux de ces 3 patients, la pancréatite a entraîné une hospitalisation. Les symptômes cliniques comprenaient des douleurs abdominales, des nausées et/ou des vomissements, et les taux d'amylase et de lipase sériques étaient élevés chez ces patients. Tous les patients se sont rétablis après l'arrêt du traitement et l'instauration d'une procédure d'élimination accélérée (voir rubrique 4.4) et d'un traitement adapté.

Les effets indésirables suivants ont été observés plus fréquemment dans la population pédiatrique que dans la population adulte :

- Une alopecie a été rapportée chez 22,0 % des patients traités par tériméthomide contre 12,3 % des patients traités par placebo.
- Des infections ont été rapportées chez 66,1 % des patients traités par tériméthomide contre 45,6 % des patients traités par placebo. Parmi ces infections, les cas de rhinopharyngite et d'infection des voies aériennes supérieures étaient les plus fréquemment rapportés avec le tériméthomide.
- Une augmentation du taux de CPK a été rapportée chez 5,5 % des patients traités par tériméthomide contre 0 % des patients traités par placebo. La majorité des cas était associée à une activité physique documentée.
- Une paresthésie a été rapportée chez 11,0 % des patients traités par tériméthomide contre 1,8 % des patients traités par placebo.
- Une douleur abdominale a été rapportée chez 11,0 % des patients traités par tériméthomide contre 1,8 % des patients traités par placebo.

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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Il n'existe aucune expérience concernant un surdosage ou une intoxication par le tériméthomide chez l'homme. Une dose quotidienne de 70 mg de tériméthomide 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 tériméthomide 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 rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunsupresseurs, Inhibiteurs de la dihydroorotate déshydrogénase (DHO-DH), code ATC : L04AK02

Mécanisme d'action

Le tériméthomide est un agent immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires qui inhibe de manière sélective et réversible l'enzyme mitochondriale dihydroorotate déhydrogénase (DHO-DH), qui se lie de manière fonctionnelle à la chaîne respiratoire. En conséquence de cette inhibition, le tériméthomide diminue généralement la prolifération des cellules à division rapide qui dépendent de la synthèse de novo de pyrimidine pour se multiplier. Le mécanisme d'action exact du tériméthomide 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 tériméthomide 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 tériméthomide 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 apparue dans le temps observée entre le tériméthomide 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 tériméthomide par rapport au groupe placebo. Une diminution moyenne de la phosphorémie de l'ordre de 10 % a été observée dans le groupe tériméthomide par rapport au groupe placebo. Ces effets sont considérés comme liés à l'excration 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 tériméthomide 7 mg et 14 mg chez des patients adultes atteints de SEP récurrente.

Au total, 1 088 patients souffrant de SEP rémittante (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 tériméthomide 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 précédent 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 rémittante (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 précédent l'inclusion dans l'étude. Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 1.

Les résultats de sécurité à long terme de la phase d'extension de l'étude TEMSO (durée médiane du traitement d'environ 5 ans, durée maximale de traitement d'environ 8,5 ans) n'ont pas présenté de donnée nouvelle ou inattendue en termes de sécurité.

Au total, 1 169 patients atteints de SEP rémittante (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 tériméthomide 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 précédent 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 précédent 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	
	Tétriflunomide 14 mg 358	Placebo 363	Tétriflunomide 14 mg 370	Placebo 388
N				
Critères cliniques				
Taux annualisé de poussées	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Différence de risque (IC_{95%})</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_{95%})</i>	0,72 (0,58 - 0,89)**		0,63 (0,50 - 0,79)****	
Progression du handicap confirmée à 3 mois semaine 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
<i>Risque relatif (IC_{95%})</i>	0,70 (0,51 - 0,97)*		0,68 (0,47 - 1,00)*	
Progression du handicap confirmée à 6 mois semaine 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
<i>Risque relatif (IC_{95%})</i>	0,75 (0,50 - 1,11)		0,84 (0,53 - 1,33)	
Critères IRM				
Augmentation de la charge lésionnelle semaine 108 ⁽¹⁾	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_{95%})</i>	-0,80 (-1,20 -0,39)****			
Nombre de lésion active unique / IRM	0,75	2,46		
<i>Réduction par rapport au placebo (IC_{95%})</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 tétriflunomide 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 1^{er} 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 1^{er} 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

Enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans)

L'étude EFC11759/TERIKIDS était une étude internationale en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez des patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans atteints de SEP (sclérose en plaques) récurrente-rémittente, visant à évaluer le tériflunomide administré une fois par jour (doses ajustées pour atteindre une exposition équivalente à la dose de 14 mg chez les adultes) pendant une durée maximale de 96 semaines, suivie d'une phase d'extension en ouvert. Tous les patients avaient présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente ou au moins 2 poussées au cours des 2 années précédant l'étude. Des évaluations neurologiques ont été effectuées à la sélection, puis toutes les 24 semaines jusqu'à la fin de l'étude, et lors de visites non programmées en cas de suspicion de poussée. Les patients présentant une poussée clinique ou une activité élevée à l'IRM d'au moins 5 lésions en T2 nouvelles ou élargies sur 2 examens d'imagerie consécutifs ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert avant 96 semaines pour permettre de garantir un traitement actif. Le critère d'évaluation principal était le délai entre la randomisation jusqu'à et la première poussée clinique. Une analyse de sensibilité pré définie dans le protocole comprenait le délai jusqu'à la première poussée clinique ou une activité élevée à l'IRM, quel que soit l'évènement survenu en premier. Ce critère correspond aux conditions cliniques et radiologiques nécessaires au passage à la période de suivi de traitement en ouvert.

Au total, 166 patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir du tériflunomide (n = 109) ou un placebo (n = 57). À l'inclusion, les patients participant à l'étude avaient un score EDSS \leq 5,5 ; l'âge moyen était de 14,6 ans ; le poids moyen était de 58,1 kg ; la durée moyenne de la maladie depuis le diagnostic était de 1,4 an ; et le nombre moyen de lésions en T1 rehaussées au Gd à l'IRM s'élevait à 3,9 lésions. Tous les patients étaient atteints d'une SEP récurrente-rémittente avec un score EDSS médian de 1,5 à l'inclusion. La durée moyenne de traitement était de 362 jours sous placebo et de 488 jours sous tériflunomide. Le passage de la période en double aveugle au traitement en ouvert en raison d'une activité élevée à l'IRM était plus fréquent que prévu. Celui-ci était plus fréquent et plus précoce dans le groupe placebo que dans le groupe tériflunomide (26 % sous placebo, 13 % sous tériflunomide).

Le tériflunomide a réduit le risque de poussée clinique de 34 % par rapport au placebo, sans pour autant atteindre une significativité statistique (p = 0,29) (Tableau 2). Dans l'analyse de sensibilité pré définie, le

tériméthomide a permis d'obtenir une réduction statistiquement significative du risque combiné de poussée clinique ou d'activité élevée à l'IRM de 43 % par rapport au placebo ($p = 0,04$) (Tableau 2).

Le tériméthomide a significativement réduit le nombre de lésions nouvelles et élargies en T2 par examen d'imagerie de 55 % ($p = 0,0006$) (analyse post-hoc également ajustée sur le nombre initial de lésions en T2 : 34 %, $p = 0,0446$), et le nombre de lésions en T1 rehaussées au gadolinium à l'examen d'imagerie de 75 % ($p < 0,0001$) (Tableau 2).

Tableau 2 – Résultats cliniques et résultats d'IRM de l'étude EFC11759/TERIKIDS

Population ITT de l'étude EFC11759	Tériméthomide (N = 109)	Placebo (N = 57)
Critères d'évaluation cliniques		
Délai jusqu'à la première poussée clinique confirmée, Probabilité (IC à 95 %) de poussée confirmée à la Semaine 96 <i>Probabilité (IC à 95 %) de poussée confirmée à la Semaine 48</i>	0,39 (0,29, 0,48) 0,30 (0,21, 0,39)	0,53 (0,36, 0,68) 0,39 (0,30, 0,52)
Risque relatif (IC à 95 %)		0,66 (0,39, 1,11)^
Délai jusqu'à la première poussée clinique confirmée ou jusqu'à la présence d'une activité élevée à l'IRM, Probabilité (IC à 95 %) de poussée confirmée ou d'activité élevée à l'IRM à la Semaine 96 <i>Probabilité (IC à 95 %) de poussée confirmée ou d'activité élevée à l'IRM à la Semaine 48</i>	0,51 (0,41, 0,60) 0,38 (0,29, 0,47)	0,72 (0,58, 0,82) 0,56 (0,42, 0,68)
Risque relatif (IC à 95 %)		0,57 (0,37, 0,87)*
Principaux critères d'évaluation à l'IRM		
Nombre ajusté de lésions nouvelles ou élargies en T2, Estimation (IC à 95 %) <i>Estimation (IC à 95 %), analyse post-hoc également ajustée sur les nombres de lésions en T2 à l'inclusion</i>	4,74 (2,12, 10,57) 3,57 (1,97, 6,46)	10,52 (4,71, 23,50) 5,37 (2,84, 10,16)
Risque relatif (IC à 95 %) Estimation (IC à 95 %), <i>analyse post-hoc également ajustée pour les nombres de lésions en T2 à l'inclusion</i>		0,45 (0,29, 0,71)** 0,67 (0,45, 0,99)*
Nombre ajusté de lésions en T1 rehaussées au gadolinium (Gd), Estimation (IC à 95 %)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Risque relatif (IC à 95 %)		0,25 (0,13, 0,51)***

^p ≥ 0,05 par rapport au placebo, * p < 0,05, ** p < 0,001, *** p < 0,0001

La probabilité était basée sur l'estimateur de Kaplan-Meier et la Semaine 96 était la fin du traitement à l'étude (FDT).

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 rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 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 tériméthomide 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 tériméthomide.

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.

Elimination

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 intraveineuse, 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 l'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)

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 tétriflunomide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Insuffisance rénale

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

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques ayant un poids > 40 kg traités par 14 mg une fois par jour, les expositions à l'état d'équilibre étaient comprises dans l'intervalle des valeurs observées chez les patients adultes traités avec le même schéma posologique.

Chez les patients pédiatriques ayant un poids ≤ 40 kg, un traitement par 7 mg une fois par jour (d'après des données cliniques limitées et des simulations) a entraîné des expositions à l'état d'équilibre dans l'intervalle des valeurs observées chez les patients adultes traités par 14 mg une fois par jour.

Les concentrations minimales observées à l'état d'équilibre étaient très variables d'un individu à l'autre, comme cela a été observé chez les patients adultes atteints de SEP.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité à doses répétées

L'administration répétée de tétriflunomide 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 tétriflunomide, 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.

Potentiel génotoxique et carcinogène

Le tétriflunomide 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.

Toxicité pour la reproduction

La fécondité n'a pas été affectée chez le rat, en dépit des effets indésirables du tétriflunomide 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 tétriflunomide avant l'accouplement avec des rats femelles non traitées. Le tétriflunomide 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 tétriflunomide 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 tétriflunomide 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 tétriflunomide par voie orale.

Toxicité juvénile

Des études réalisées sur de jeunes rats recevant du tériflunomide par voie orale pendant 7 semaines, du sevrage jusqu'à la maturité sexuelle, n'ont révélé aucun effet indésirable sur la croissance, le développement physique ou neurologique, l'apprentissage et la mémoire, l'activité locomotrice, le développement sexuel ou la fertilité. Les effets indésirables comprenaient une anémie, une réduction de la réponse lymphoïde, une diminution dose-dépendante de la réponse des anticorps lymphocytes T-dépendants et une diminution importante des taux d'IgM et d'IgG, ce qui correspondait dans l'ensemble aux résultats observés dans des études de toxicité à doses répétées chez des rats adultes. Cependant, l'augmentation des lymphocytes B observée chez les jeunes rats n'a pas été observée chez les rats adultes. La signification de cette différence est inconnue, mais une réversibilité complète a été démontrée comme pour la plupart des autres observations. En raison de la haute sensibilité des animaux au tériflunomide, les jeunes rats ont été exposés à des taux plus faibles que ceux observés chez les enfants et les adolescents à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

lactose monohydraté
amidon de maïs
cellulose microcristalline
glycolate d'amidon sodique (type A)
hydroxypropylcellulose
stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Comprimés pelliculés de 7mg
hypromellose
dioxyde de titane (E171)
talc
macrogol 8000
carmin d'indigo (E132) sur laque d'aluminium
oxyde de fer jaune (E172)

Comprimés pelliculés de 14 mg
hypromellose
dioxyde de titane (E171)
talc
macrogol 8000
carmin d'indigo (E132) sur laque d'aluminium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

AUBAGIO 7 mg comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées Polyamide/aluminium/poly(chlorure de vinyle)-aluminium placées dans un étui (28 comprimés pelliculés) et conditionnées dans des boîtes contenant 28 comprimés pelliculés ;

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées Polyamide/aluminium/poly(chlorure de vinyle)-aluminium placées dans des étuis (14 et 28 comprimés pelliculés) et conditionnées dans des boîtes contenant 14, 28, 84 (3 étuis de 28) et 98 (7 étuis de 14) comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées Polyamide/aluminium/poly(chlorure de vinyle)-aluminium avec doses unitaires pré découpées et conditionnées dans des boîtes contenant 10x1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

AUBAGIO 7 mg comprimés pelliculés

EU/1/13/838/006 28 comprimés

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés

EU/1/13/838/001 14 comprimés
EU/1/13/838/002 28 comprimés
EU/1/13/838/003 84 comprimés
EU/1/13/838/004 98 comprimés
EU/1/13/838/005 10x1 comprimé

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 août 2013

Date de dernier renouvellement : 28 mai 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

AUBAGIO 7 mg comprimés pelliculés

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200
Compiègne
France

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200
Compiègne
France

Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2)

- Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.>

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Si la soumission d'un PSUR et d'un PGR actualisé coïncident, ils pourront être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conviendra avec l'autorité nationale compétente du programme éducatif.

Après discussion et accord avec les autorités nationales compétentes de chaque état membre dans lequel AUBAGIO est commercialisé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer qu'au moment de la commercialisation et après, tous les professionnels de santé (PdS) susceptibles d'utiliser AUBAGIO aient à leur disposition les éléments suivants :

- Résumé des Caractéristiques du Produit
- Matériel éducatif pour professionnels de santé
- Carte patient

Le matériel éducatif pour professionnels de santé devra contenir les éléments clefs suivants :

1. Les PdS devront évoquer avec leurs patients les points de sécurité spécifiques à AUBAGIO, y compris les tests et précautions nécessaires à une utilisation appropriée lors de la première prescription, et régulièrement pendant le traitement, listés ci-dessous :

- Risques hépatiques
 - des tests de la fonction hépatique sont nécessaires avant d'initier le traitement et de façon périodique pendant le traitement
 - éducation des patients aux signes et symptômes cliniques d'un trouble hépatique et la nécessité d'informer leur PdS en cas de survenue d'évènement de ce type.
- Risque tératogène potentiel
 - Rappeler aux femmes en âge de procréer, y compris aux adolescentes/à leurs parents-soignants, qu'AUBAGIO est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace pendant et après le traitement.
 - Évaluer régulièrement le risque de grossesse chez les patientes, y compris les patientes de moins de 18 ans.
 - Informer les jeunes filles et/ou leurs parents/soignants de la nécessité de contacter le médecin prescripteur lorsque la jeune fille traitée par AUBAGIO a ses règles. Des informations sur la contraception et le risque éventuel pour le fœtus doivent être données aux patientes nouvellement en âge de procréer.
 - Vérifier l'absence de grossesse avant d'initier le traitement.
 - Eduquer les femmes en âge de procréer à l'importance d'une contraception efficace pendant et après le traitement par tétriflunomide.
 - Rappeler aux patientes la nécessité d'informer immédiatement leur médecin en cas d'arrêt de contraception ou avant tout changement de méthode contraceptive.
 - En cas de grossesse malgré l'utilisation de mesures contraceptives, les patientes doivent arrêter le traitement par AUBAGIO et informer immédiatement leur médecin qui :

- Considèrera et envisagera avec la patiente une procédure d'élimination accélérée,
 - Déclarera tout cas de grossesse <au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché> en appelant <le numéro local> ou en consultant <l'URL>, indépendamment des effets indésirables observés.
 - Contactera <le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché> pour obtenir des informations sur le dosage de la concentration plasmatique en tériflunomide.
 - Risque d'hypertension
 - Vérifier l'absence d'antécédent d'hypertension et s'assurer de la prise en charge appropriée de la pression artérielle pendant le traitement
 - Nécessité de contrôler la pression artérielle avant d'initier le traitement puis périodiquement pendant le traitement.
 - Risque hématologique
 - Discuter du risque de diminution du nombre de cellules sanguines (affectant essentiellement les globules blancs) et la nécessité de disposer d'une numération formule sanguine complète avant d'initier le traitement puis périodiquement pendant le traitement en cas de signes et symptômes cliniques
 - Risque d'infections/infections graves
 - Informer de l'importance de contacter leur médecin en cas de signes/symptômes cliniques d'infections ou si le patient prend d'autres médicaments pouvant affecter le système immunitaire. Si une infection grave survient, envisager la procédure d'élimination accélérée.
2. Un rappel sur la nécessité de remettre aux patients/représentant légal une carte patient incluant leurs coordonnées et le cas échéant de remplacer la carte patient.
3. Un rappel d'aborder régulièrement le contenu de la carte patient avec le patient/représentant légal à chaque consultation et au minimum annuellement pendant le traitement.
4. Encourager les patients à prendre contact avec leur neurologue et/ou leur médecin traitant en cas de survenue de signes ou symptômes cliniques décrits dans la carte patient.
5. Information sur le service optionnel de rappel périodique au patient sur la nécessité d'une méthode contraceptive efficace pendant le traitement.
6. Lors du renouvellement de la prescription, la survenue d'événements indésirables est vérifiée, les risques et leur prévention sont discutés et une vérification est faite pour s'assurer que le suivi adéquat mis en place est correctement effectué.

La carte patient est en ligne avec les informations du produit et inclut les éléments clefs suivants :

1. Un rappel pour le patient et tous les PdS concernés précisant que le patient est traité par le tériflunomide, médicament qui :
- ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes
 - nécessite l'utilisation concomitante d'une méthode de contraception efficace chez la femme en âge de procréer
 - nécessite une vérification de l'absence de grossesse avant mise sous traitement
 - peut avoir une influence sur la fonction hépatique
 - peut avoir une influence sur la numération formule sanguine et le système immunitaire.
2. Une information destinée à l'éducation du patient concernant les effets indésirables importants :
- Prêter attention à certains signes et symptômes cliniques pouvant indiquer une anomalie hépatique ou une infection et la nécessité de contacter leur médecin ou PdS immédiatement en cas de survenue d'un de ces signes ou symptômes
 - Rappeler aux femmes d'informer leur médecin en cas d'allaitement
 - Rappeler aux femmes en âge de procréer y compris les jeunes filles et leurs parents/soignants :
 - Utiliser une contraception efficace pendant et après le traitement par tériflunomide
 - Votre médecin vous informera sur les risques éventuels pour le fœtus et sur la nécessité d'une contraception efficace.
 - Arrêter immédiatement le traitement par tériflunomide en cas de suspicion de grossesse et de contacter immédiatement votre médecin
 - Rappeler aux parents/soignants ou jeune fille
 - Contacter son médecin lorsque la jeune fille a ses règles pour la première fois afin d'obtenir des informations sur le risqué potentiel sur le fœtus et la nécessité d'une contraception
 - En cas de grossesse de femmes en âge de procréer :

- Rappeler aux patients et aux médecins la procédure d'élimination accélérée
 - Rappeler aux patients de montrer leur carte patient aux médecins et PdS impliqués dans leur prise en charge (en particulier en cas d'urgences et/ou en cas de nouveaux médecins ou PdS)
 - Noter la date de la 1^{ère} prescription et les coordonnées du prescripteur.
3. D'encourager les patients à lire attentivement la notice.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUBAGIO 7 mg comprimés pelliculés
tétriflunomide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 7 mg de tétriflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTE

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

EU/1/13/838/006 28 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

AUBAGIO 7 MG

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE
ÉTUI**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUBAGIO 7 mg comprimés pelliculés
teriflunomide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 7 mg de tériflunomide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Jours de la semaine

Lun

Mar

Mer

Jeu

Ven

Sam

Dim

Pour plus d'information sur Aubagio

QR Code à inclure + www.qr-aubagio-sanofi.eu

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES
PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR ÉTUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUBAGIO 7 mg

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3. DATE DE PÉREMPTE

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés
tériméthomol

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 14 mg de tériméthomol.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés (3 étuis de 28)
98 comprimés pelliculés (7 étuis de 14)
10x1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

EU/1/13/838/001 14 comprimés
EU/1/13/838/002 28 comprimés
EU/1/13/838/003 84 comprimés
EU/1/13/838/004 98 comprimés
EU/1/13/838/005 10x1 comprimé

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

AUBAGIO 14 MG

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE**ÉTUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés
tériméthomol

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 14 mg de tériméthomol.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Jours de la semaine

Lun
Mar
Mer
Jeu
Ven
Sam
Dim

Pour plus d'information sur Aubagio

QR Code à inclure + www.qr-aubagio-sanofi.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTE

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES
PLAQUETTE THERMOFORMÉE AVEC DOSES UNITAIRES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUBAGIO 14 mg comprimés
té riflunomide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES
PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR ÉTUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUBAGIO 14 mg

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3. DATE DE PÉREMPTE

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

AUBAGIO 7 mg comprimés pelliculés AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés tériméthomide

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice (voir rubrique 4).

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce qu'AUBAGIO et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AUBAGIO
3. Comment prendre AUBAGIO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver AUBAGIO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'AUBAGIO et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que AUBAGIO

AUBAGIO contient le principe actif tériméthomide qui est un agent immunomodulateur et qui agit sur le système immunitaire afin de limiter ses attaques sur le système nerveux.

Quelle est l'utilisation d'AUBAGIO

AUBAGIO est utilisé chez l'adulte et chez l'enfant et l'adolescent (à partir de 10 ans) pour traiter les formes récurrentes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).

Qu'est-ce que la sclérose en plaques

La SEP est une maladie chronique qui touche le système nerveux central (SNC) constitué du cerveau et de la moelle épinière. En cas de sclérose en plaques, une inflammation détruit la gaine protectrice (appelée myéline) qui entoure les nerfs du SNC. On appelle ce processus « démyélinisation ». Cela entraîne un dysfonctionnement du système nerveux.

Les personnes atteintes de formes rémittentes de sclérose en plaques souffrent d'exacerbations répétées de symptômes physiques (poussées) engendrées par un dysfonctionnement de leur système nerveux. Ces symptômes varient d'un patient à l'autre mais incluent généralement :

- des troubles de la marche
- des problèmes visuels
- une sensation de déséquilibre.

Les symptômes peuvent totalement disparaître une fois la poussée terminée, mais au fil du temps, certaines atteintes peuvent devenir permanentes. Cela peut entraîner une invalidité physique susceptible de rendre plus difficiles vos activités quotidiennes.

Comment fonctionne AUBAGIO

AUBAGIO contribue à protéger le système nerveux central des attaques du système immunitaire en limitant la prolifération de certains globules blancs (lymphocytes), limitant ainsi l'inflammation responsable de l'atteinte du système nerveux.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AUBAGIO

Ne prenez jamais AUBAGIO :

- si vous êtes allergique au tétriflunomide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6,
- si vous avez développé une éruption cutanée ou une desquamation de la peau (peau qui pèle) sévères, des cloques et/ou des douleurs au niveau de la bouche après une prise de tétriflunomide ou léflunomide
- si vous avez de graves problèmes de foie,
- si vous êtes **enceinte**, si vous pensez être enceinte ou si vous allaitez,
- si vous souffrez de maladie grave affectant votre système immunitaire (par exemple le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)),
- si vous souffrez de graves dysfonctionnements de votre moelle osseuse ou si votre sang comporte un taux de globules rouges, de globules blancs ou un nombre de plaquettes trop bas,
- si vous souffrez d'une infection grave,
- si vous avez de graves problèmes de reins nécessitant une dialyse,
- si vous avez un taux de protéines dans votre sang très bas (hypoprotéinémie).

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre AUBAGIO si :

- vous souffrez de problèmes de foie et/ou que vous buvez de grandes quantités d'alcool, votre médecin effectuera des analyses de sang avant et pendant le traitement afin de vérifier le fonctionnement de votre foie. Si vos résultats indiquent que votre foie présente un problème, votre médecin peut être amené à arrêter votre traitement par AUBAGIO. Veuillez consulter la rubrique 4.
- votre pression artérielle est élevée (hypertension), que vous preniez un traitement ou pas pour ce problème. AUBAGIO peut augmenter la pression artérielle. Votre médecin vérifiera votre pression artérielle avant de débuter le traitement et régulièrement par la suite. Veuillez consulter la rubrique 4.
- vous avez une infection. Avant le début de votre traitement par AUBAGIO, votre médecin vérifiera que le nombre de vos globules blancs et plaquettes est suffisamment élevé. Compte tenu qu'AUBAGIO diminue le nombre de globules blancs dans votre sang, cela peut affecter votre capacité à lutter contre une infection. Si vous soupçonnez une infection, votre médecin peut être amené à effectuer des analyses de sang pour vérifier votre taux de globules blancs. Des infections à herpès virus, y compris l'herpès buccal ou le zona, peuvent survenir avec le traitement par tétriflunomide. Dans certains cas, des complications graves sont survenues. Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous suspectez avoir des symptômes d'infections à herpès virus. Veuillez consulter la rubrique 4.
- vous avez une réaction cutanée sévère
- vous avez des symptômes respiratoires
- vous sentez faible, ressentez des engourdissements et douleur dans les mains et les pieds
- vous devez vous faire vacciner
- vous prenez du léflunomide avec de l'AUBAGIO
- vous venez de remplacer votre traitement par AUBAGIO ou allez remplacer AUBAGIO par un autre traitement
- vous êtes amené à effectuer une analyse de sang (taux de calcium). Des fausses diminutions du taux de calcium peuvent être détectées.

Informez votre médecin ou votre pharmacien :

- Si vous développez des ulcères cutanés ou si vous constatez une altération de la cicatrisation des plaies pendant votre traitement par AUBAGIO.
- Si vous allez subir ou avez récemment subi une intervention chirurgicale majeure, ou si vous avez encore une plaie non cicatrisée suite à une intervention chirurgicale car AUBAGIO peut altérer la cicatrisation des plaies.

Symptômes respiratoires

Contactez votre médecin si vous avez une toux inexpiquée et une dyspnée (essoufflement). Votre médecin peut effectuer des examens supplémentaires.

Enfants et adolescents

AUBAGIO ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans. Son utilisation n'ayant pas été étudiée chez des patients atteints de SEP de ce groupe d'âge.

Les mises en garde et précautions énumérées ci-dessus s'appliquent également aux enfants. Les informations suivantes sont importantes pour les enfants et leurs soignants :

- une inflammation du pancréas a été observée chez des patients recevant du tétriflunomide. Le médecin de votre enfant pourra réaliser des tests sanguins si une inflammation du pancréas est suspectée.

Autres médicaments et AUBAGIO

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments vendus sans ordonnance.

En particulier, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- léflunomide, méthotrexate et autres médicaments affectant le système immunitaire (fréquemment appelés immunosuppresseurs ou immunomodulateurs)
- rifampicine (médicament utilisé pour lutter contre la tuberculose et contre d'autres infections)
- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne pour le traitement de l'épilepsie
- millepertuis (médicament de phytothérapie pour le traitement de la dépression)
- répaglinide, pioglitazone, nateglinide ou rosiglitazone pour le traitement du diabète
- daunorubicine, doxorubicine, paclitaxel ou topotécan pour le traitement du cancer
- duloxétine pour le traitement de la dépression, de l'incontinence urinaire ou de la maladie rénale du patient diabétique
- alosetron pour le traitement de la diarrhée sévère
- théophylline pour le traitement de l'asthme
- tizanidine, un relaxant musculaire
- warfarine, un anticoagulant, qui permet de rendre le sang plus fluide afin d'éviter la formation de caillots sanguins
- contraceptifs oraux (contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel)
- céfaclor, benzylpénicilline (pénicilline G), ciprofloxacine pour le traitement des infections
- indométhacine, kétoprofène pour le traitement de la douleur ou l'inflammation
- furosémide pour le traitement des maladies cardiovasculaires
- cimétidine pour diminuer l'acidité gastrique
- zidovudine pour traiter les infections au VIH
- rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine, pravastatine pour traiter l'hypercholestérolémie (taux élevé de cholestérol)
- sulfasalazine pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin ou de la polyarthrite rhumatoïde
- colestyramine pour traiter l'hypercholestérolémie, ou pour soulager les démangeaisons liées à certaines affections du foie
- charbon activé pour réduire l'absorption de médicaments ou de certaines substances.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas AUBAGIO si vous êtes enceinte ou pensez être enceinte. Si vous êtes enceinte ou en cas de grossesse en cours de traitement par AUBAGIO, il existe un risque d'anomalies congénitales pour votre enfant. Les femmes en âge de procréer ne doivent pas prendre ce médicament sans utiliser de moyen de contraception efficace. Si votre fille a ses règles pendant le traitement avec AUBAGIO, vous devez en informer le médecin, qui fournira des conseils spécialisés concernant la contraception et les risques potentiels en cas de grossesse.

Informez votre médecin si vous avez un désir de grossesse même après l'arrêt du traitement par AUBAGIO, car vous devrez vous assurer que la plus grande partie de ce médicament a été éliminée de votre organisme avant la procréation. L'élimination naturelle de la substance active peut durer jusqu'à 2 ans. Ce délai peut

être ramené à quelques semaines par la prise de certains médicaments qui accélèrent l'élimination d'AUBAGIO par votre organisme.

Dans tous les cas, vous devrez effectuer une analyse de sang pour vérifier que la substance active a été suffisamment éliminée de votre organisme et votre médecin traitant devra confirmer que la quantité d'AUBAGIO présente dans votre sang est suffisamment faible pour que vous puissiez devenir enceinte.

Pour plus d'informations sur les analyses à pratiquer, adressez-vous à votre médecin.

Si vous pensez être enceinte pendant votre traitement par AUBAGIO ou dans les deux années qui suivent son arrêt, vous devez arrêter AUBAGIO et consulter **immédiatement** votre médecin pour effectuer un test de grossesse. Si le test confirme que vous êtes enceinte, votre médecin peut envisager un traitement spécifique visant à éliminer rapidement et efficacement AUBAGIO de votre organisme, pour réduire les risques pour votre bébé.

Contraception

Vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pendant et après le traitement par AUBAGIO. Le tétriflunomide reste présent dans votre sang bien après l'arrêt du traitement. Continuez à utiliser un moyen de contraception efficace y compris après l'arrêt du traitement.

- Continuez jusqu'à ce que la quantité d'AUBAGIO dans votre sang soit suffisamment basse (ce qui sera vérifié par votre médecin).
- Parlez avec votre médecin du moyen de contraception le plus adapté pour vous et de tout besoin éventuel, de changement de contraception.

Ne prenez pas AUBAGIO pendant que vous allaitez car le tétriflunomide passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

AUBAGIO peut entraîner des sensations vertigineuses, ce qui peut altérer vos capacités de concentration et vos réflexes. Si vous êtes concerné, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

AUBAGIO contient du lactose

AUBAGIO contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a indiqué que vous souffriez d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

AUBAGIO contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre AUBAGIO

Le traitement par AUBAGIO sera supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la sclérose en plaques.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Adultes

La dose recommandée est un comprimé de 14 mg par jour.

Enfants et adolescents (10 ans et plus)

La dose dépend du poids corporel :

- Enfants dont le poids est supérieur à 40 kg : un comprimé de 14 mg par jour.
- Enfants dont le poids est inférieur ou égal à 40 kg : un comprimé de 7 mg par jour.

Les enfants et les adolescents qui atteignent un poids corporel stable supérieur à 40 kg seront informés par leur médecin qu'ils doivent passer à un comprimé de 14 mg par jour.

Voie/mode d'administration

AUBAGIO est administré par voie orale. AUBAGIO se prend chaque jour à raison d'un comprimé unique, quelle que soit l'heure de la journée.

Vous devez avaler le comprimé entier avec un peu d'eau.

AUBAGIO peut être pris avec ou sans aliments.

Si vous avez pris plus d'AUBAGIO que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une trop grande quantité d'AUBAGIO, consultez immédiatement votre médecin. Il se peut que surviennent certains effets indésirables décrits à la rubrique 4 ci-dessous.

Si vous oubliez de prendre AUBAGIO

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre AUBAGIO

N'arrêtez pas de prendre AUBAGIO et ne modifiez pas la dose sans en avoir préalablement parlé à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament.

Effets indésirables graves

Certains effets secondaires pourraient être ou devenir graves. Si vous présentez l'un de ces effets secondaires, **informez-en immédiatement votre médecin**.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

-inflammation du pancréas pouvant inclure des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements (la survenue de l'événement est fréquente chez les patients pédiatriques et peu fréquente chez les patients adultes).

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réactions allergiques pouvant inclure les symptômes suivants : éruption cutanée, urticaire, gonflement des lèvres, de la langue ou du visage ou une soudaine difficulté à respirer
- réactions cutanées sévères pouvant inclure les symptômes suivants : éruption cutanée, cloques, fièvre ou ulcères buccaux
- infections sévères ou septicémie (infection pouvant mettre votre vie en danger) pouvant inclure les symptômes suivants : fièvre élevée, tremblements, frissons, diminution des émissions d'urines ou confusion
- inflammation des poumons pouvant inclure les symptômes suivants : essoufflement ou toux persistante

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- affection sévère du foie pouvant inclure jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines plus foncées que la normale, nausées et vomissements inexpliqués ou douleur abdominale

Les autres effets indésirables peuvent survenir selon les fréquences suivantes

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10)

- Maux de tête
- Diarrhée, sensation de malaise
- Augmentation des ALAT (augmentation des taux sanguins de certains enzymes hépatiques) apparaissant dans les résultats de tests

- Amincissement des cheveux

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10)

- Grippe, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, bronchite, sinusite, mal de gorge et difficulté à avaler, cystite, gastro-entérite virale, infection dentaire, laryngite, mycose du pied
- Infections à herpèsvirus, y compris herpès buccal et zona avec symptômes tels que cloques, brûlures, démangeaisons, engourdissement ou douleur de la peau, généralement d'un côté du haut du corps ou du visage, et autres symptômes tels que fièvre et faiblesse
- Valeurs biologiques : une diminution du nombre de globules rouges (anémie), des modifications dans les résultats d'analyse de sang concernant le foie et les globules blancs (voir rubrique 2), ainsi qu'une augmentation des enzymes musculaires (créatine phosphokinase) ont été observées.
- Réactions allergiques légères
- Sensation d'angoisse
- Sensation de picotements cutanés, sensation de faiblesse, engourdissement, picotements ou douleur en bas du dos ou dans la jambe (sciatique) ; engourdissement, sensation de brûlure, picotements ou douleur dans les mains et les doigts (syndrome du canal carpien) ;
- Sensation de palpitations
- Augmentation de la pression artérielle
- Vomissements, douleurs dentaires, douleurs abdominales hautes
- Eruption cutanée, acné
- Douleur dans les tendons, les articulations, les os, douleur musculaire (douleur musculo-squelettique)
- Besoin d'uriner plus fréquent que d'habitude
- Règles abondantes
- Douleurs
- Manque d'énergie ou sensation de faiblesse (asthénie)
- Perte de poids

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100)

- Diminution du nombre de plaquettes (thrombopénie légère)
- Augmentation des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau ; douleur pulsatile ou en coup de poignard le long d'un ou de plusieurs nerfs, problèmes au niveau des nerfs des bras ou des jambes (neuropathie périphérique)
- Altérations des ongles, réactions cutanées sévères
- Douleur post-traumatique
- Psoriasis
- Inflammation de la bouche/des lèvres
- Taux anormaux de graisses (lipides) dans le sang
- Inflammation du côlon (colite)

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 1000)

- Inflammation ou atteinte du foie

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Hypertension pulmonaire

Enfants (âgés de 10 ans et plus) et adolescents

Les effets secondaires énumérés ci-dessus s'appliquent également aux enfants et aux adolescents. Les informations supplémentaires suivantes sont importantes pour les enfants, les adolescents et leurs soignants :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Inflammation du pancréas

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament

5. Comment conserver AUBAGIO

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étui après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient AUBAGIO

Le principe actif est le tétriflunomide.

AUBAGIO 7 mg comprimés pelliculés

- Chaque comprimé contient 7 mg de tétriflunomide
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, le glycolate d'amidon sodique (type A), l'hydroxypropylcellulose, le stéarate de magnésium, l'hypromellose, le dioxyde de titane (E171), le talc, le macrogol 8000, carmin d'indigo (E132) sur laque d'aluminium et l'oxyde de fer jaune (E172) (voir rubrique 2 "Aubagio contient du lactose").

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés

- Chaque comprimé contient 14 mg de tétriflunomide.
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, le glycolate d'amidon sodique (type A), l'hydroxypropylcellulose, le stéarate de magnésium, l'hypromellose, le dioxyde de titane (E171), le talc, le macrogol 8000, carmin d'indigo (E132) sur laque d'aluminium (voir rubrique 2 "Aubagio contient du lactose").

Qu'est-ce que AUBAGIO et contenu de l'emballage extérieur

AUBAGIO 7 mg comprimés pelliculés (comprimés)

Les comprimés pelliculés sont des comprimés pelliculés hexagonaux, de couleur gris bleu-verdâtre très clair à bleu-verdâtre pâle, marqués d'un côté ("7") et gravés du logo de l'entreprise de l'autre.

AUBAGIO 7 mg comprimés pelliculés est disponible dans des boîtes cartonnées contenant 28 comprimés dans un étui avec plaquettes thermoformées intégrées.

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés (comprimés)

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

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés est disponible dans des boîtes cartonnées contenant :

- 14, 28, 84 et 98 comprimés dans des étuis avec plaquettes thermoformées intégrées ;
- 10x1 comprimés dans des plaquettes thermoformées et pré découpées en doses unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Fabricant:

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200
Compiègne
France

Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvia

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'information**

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

Vous pouvez également trouver un exemplaire de cette notice et une carte patient contenant les données de sécurité au QR code mentionné ci-dessous.

Code QR à inclure + www.qr-aubagio-sanofi.eu

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0) 8 634 5000