

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 14 mg de tériflunomide.

Excipient à effet notable: 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).

Comprimés pelliculés pentagonaux bleu pâle à bleu pastel, imprimés 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 atteints de formes 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 de patients atteints de sclérose en plaques.

Posologie

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

Populations spécifiques

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

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

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

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

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

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 débiter le traitement (voir rubrique 4.6).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Patients en état d'immunodéficience sévère, par exemple le SIDA.
- Patients atteints d'insuffisance médullaire ou d'anémie, de leucopénie, de neutropénie ou de thrombopénie significative.
- Patients atteints d'une infection active sévère non résolue (voir rubrique 4.4).
- Patients insuffisants rénaux sévères dialysés, en l'absence d'expérience clinique suffisante dans cette population.
- Patients présentant une hypoprotéïnémie 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 tériflunomide, il convient d'évaluer les paramètres suivants :

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

Pendant le traitement

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

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

Procédure d'élimination accélérée

Le tériflunomide est éliminé lentement du plasma. En l'absence de procédure d'élimination accélérée, 8 mois en moyenne sont nécessaires pour atteindre une concentration plasmatique inférieure à 0,02 mg/l, cependant chez certains patients, la clairance de la substance peut durer jusqu'à 2 ans. Une procédure d'élimination

accélérée peut être mise en place à tout moment après l'arrêt du traitement par le tériflunomide (voir la rubrique 4.6 et 5.2 pour les détails de la procédure).

Effets hépatiques

Des élévations des enzymes hépatiques ont été observées chez les patients traités par le tériflunomide (voir rubrique 4.8). Ces élévations sont principalement survenues au cours des 6 premiers mois de traitement. Les enzymes hépatiques doivent être dosées avant l'instauration du traitement par le tériflunomide : toutes les deux semaines pendant les 6 premiers mois de traitement puis toutes les 8 semaines en fonction de l'apparition de signes et symptômes cliniques évocateurs tels que vomissements, douleur abdominale, fatigue, anorexie, nausées inexplicables, jaunisse et/ou urines foncées. En cas d'ALAT (SGPT) augmentées entre 2 et 3 fois la normale, le dosage doit être effectué toutes les semaines. Le traitement par le tériflunomide doit être interrompu en cas de suspicion d'atteinte hépatique et en cas de confirmation d'élévation des enzymes hépatiques (supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale : LSN). Les patients atteints d'une maladie hépatique pré-existante peuvent présenter un risque accru de développer une augmentation des enzymes hépatiques lors d'un traitement par le tériflunomide et doivent être surveillés attentivement afin de détecter tout signe d'atteinte hépatique.

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

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

Pression artérielle

La pression artérielle peut augmenter au cours du traitement par le tériflunomide (voir rubrique 4.8). La pression artérielle doit être mesurée avant l'instauration du traitement par le tériflunomide et à intervalles réguliers par la suite. Toute élévation de la pression artérielle doit être prise en charge de façon appropriée avant et pendant le traitement par le tériflunomide.

Infections

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

Dans des études contrôlées contre placebo, aucune augmentation du nombre d'infections graves n'a été observée avec le tériflunomide (voir rubrique 4.8). Néanmoins, compte tenu de l'effet immunomodulateur d'AUBAGIO, en cas d'infection grave il convient d'envisager une interruption du traitement et le rapport bénéfice risque doit être réévalué avant toute reprise du traitement. En raison de sa demi-vie longue, une procédure d'élimination accélérée par administration de cholestyramine ou de charbon actif peut être envisagée.

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

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

Réactions respiratoires

Aucun cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) n'a été rapporté avec le tériflunomide lors des études cliniques. Cependant, des cas de PID, affection dont l'issue est potentiellement fatale ont été signalés chez des patients traités par le léflunomide, la molécule précurseur. Une PID peut survenir sous forme aiguë pendant le traitement ; le risque de PID est plus élevé chez les patients traités par léflunomide et présentant des antécédents de PID. Des symptômes pulmonaires, tels que toux persistante et dyspnée, peuvent justifier un arrêt du traitement et des examens complémentaires, si nécessaire.

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 récentes avant d'instaurer un traitement par AUBAGIO et d'en réaliser au cours du traitement en fonction des signes et symptômes cliniques (par exemple infections).

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

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

Réactions cutanées

Aucun cas de réaction cutanée sévère n'a été rapporté avec le tériflunomide lors des études cliniques. Chez les patients traités par le léflunomide, la molécule précurseur, de très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés.

En cas de stomatite ulcéreuse, l'administration du tériflunomide doit être interrompue. En présence de réactions au niveau de la peau et/ou des muqueuses faisant soupçonner des réactions cutanées généralisées sévères (syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique [syndrome de Lyell]), le tériflunomide et tout autre traitement potentiellement responsable doit être interrompu et une procédure d'élimination accélérée doit être mise en place immédiatement. Dans ce cas, les patients ne devront plus être réexposés au tériflunomide (voir rubrique 4.3).

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

Dans une étude clinique, les patients traités par le tériflunomide ont présenté une réponse immunitaire adéquate au vaccin contre la grippe saisonnière compatible avec la préservation de la capacité d'une réponse immunitaire à une vaccination de rappel. Après la vaccination, les patients ont atteint un taux d'anticorps assurant la séroprotection. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'efficacité et la sécurité d'emploi des vaccinations lors d'une réponse immunitaire primaire à des nouveaux pathogènes. L'utilisation de vaccins à virus vivant atténué peut présenter un risque d'infection et doit donc être évitée.

Traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

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

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

Changement de traitement

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

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

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

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

Lactose

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

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.

Cholestyramine ou charbon actif

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

Interactions pharmacocinétiques du tériflunomide avec d'autres substances

Effet du tériflunomide sur le substrat de CYP2C8 : répaglinide

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

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

Une augmentation de la C_{\max} moyenne et de l'ASC₀₋₂₄ (multiplication par 1,58 et 1,54, respectivement) de l'éthinylestradiol 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 de tenir compte du type ou de la dose de contraceptif oral utilisé en association avec le tériflunomide.

Effet du tériflunomide sur le substrat de CYP1A2 : caféine

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

Effet du tériflunomide sur la warfarine

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

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

La C_{\max} moyenne et l'ASC du céfador 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 céfador, 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-Co réductase (p. ex., simvastatine, atorvastatine, pravastatine, méthotrexate, natéglinide, répaglinide, rifampicine) et de surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe ou symptôme d'exposition excessive aux médicaments et d'envisager une réduction de dose le cas échéant.

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.

La patiente doit être informée qu'elle doit immédiatement avertir son médecin en cas de retard des règles ou de tout autre signe évocateur d'un début de grossesse, afin de pratiquer un test de grossesse. En cas de résultat positif, le médecin et la patiente doivent discuter du risque pour la grossesse. La procédure d'élimination accélérée décrite ci-dessous permet, dès le 1^{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 térlflunomide qui désirent une grossesse doivent arrêter le traitement et entamer une procédure d'élimination accélérée afin de diminuer plus rapidement la concentration en térlflunomide en-dessous du seuil de 0,02 mg/l (voir ci-dessous) :

En l'absence de procédure d'élimination accélérée, les concentrations plasmatiques de térlflunomide 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 térlflunomide doivent être dosées avant tout projet de grossesse. Lorsque la concentration plasmatique de térlflunomide 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 térlflunomide 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 térlflunomide :

- administration de 8 g de cholestyramine 3 fois par jour pendant 11 jours (ou 4 g de cholestyramine 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 cholestyramine 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 térlflunomide dans le lait maternel. Les femmes traitées par le térlflunomide ne doivent donc pas allaiter.

Fécondité

Les résultats d'études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fécondité (voir 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 des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Au total, 1 064 patients ont été exposés au térlflunomide (539 à une dose de 7 mg et 525 à une dose de 14 mg) une fois par jour pendant une durée médiane d'environ 2 ans dans le cadre de deux études contrôlées contre placebo (429 et 415 patients dans les groupes térlflunomide 7 mg et 14 mg, respectivement) et d'une étude avec comparateur actif (110 patients dans chacun des groupes térlflunomide) portant sur des patients atteints de formes SEP évoluant avec poussées.

Le térlflunomide 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 térlflunomide à des patients atteints de SEP.

L'analyse poolée des études contrôlées contre placebo a été réalisée sur 844 patients atteints de sclérose en plaques récurrente et traités par du tériflunomide une fois par jour. Dans cette population, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par du tériflunomide étaient : grippe, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, paresthésies, diarrhée, augmentation des ALT, nausées et alopecie. En général, la diarrhée, les nausées et l'alopecie étaient d'intensité légère à modérée, transitoires et nécessitant rarement l'interruption du traitement.

Tableau des effets indésirables

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

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations (voir rubrique 4.4)	Grippe, Infection des voies respiratoires supérieures, Infection des voies urinaires	Bronchite, Sinusite, Pharyngite, Cystite, Gastro-entérite virale, Herpès buccal, Infection dentaire, Laryngite, Tinea pedis (pied d'athlète)			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie (voir rubrique 4.4)	Anémie, thrombopénie légère (plaquettes $< 100\ G/l$)		
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques légères			
Affections psychiatriques		Anxiété			
Affections du système nerveux	Paresthésies	Sciatique, syndrome du canal carpien, Hyperesthésie, Névralgie, Neuropathie périphérique			
Affections vasculaires		Hypertension (voir rubrique 4.4)			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Pneumopathie interstitielle diffuse*
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Nausées	Vomissements, Douleur dentaire			Pancréatite*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopecie	Eruption cutanée, Acné			
Affections musculo-		Douleur musculo-squelettique,			

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
squelettiques et systémiques		Myalgie			
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			
Investigations	Alanine aminotransférase (ALAT) augmentée (voir rubrique 4.4)	Augmentation des Gamma-glutamyltransférase (gamma-GT) (voir rubrique 4.4), Augmentation des Aspartate aminotransférase (ASAT) (voir rubrique 4.4) Perte de poids, Diminution des neutrophiles (voir rubrique 4.4) et des globules blancs (voir rubrique 4.4)			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Douleur post-traumatique			

*Données basées sur le léflunomide uniquement

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 15,2 % des patients traités par 14 mg de tériflunomide, contre 4,3 % 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 57 patients sur 63 (90%) traités par le tériflunomide 14 mg. Le traitement a été interrompu en raison d'une alopécie chez 1,4 % des patients du groupe tériflunomide 14 mg, respectivement, contre 0 % dans le groupe placebo.

Effets hépatiques

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

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=420)	Tériflunomide 14 mg (N=413)
>1 - ≤3 LSN	124/420 (29,5 %)	205/413 (49,6 %)
>3 - ≤5 LSN	15/420 (3,6 %)	16/413 (3,9 %)

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=420)	Tériflunomide 14 mg (N=413)
>3 LSN	26/420 (6,2 %)	25/413 (6,1 %)
>5 LSN	11/420 (2,6 %)	9/413 (2,2 %)
>10 LSN	6/420 (1,4 %)	4/413 (1,0 %)
>5 - ≤20 LSN	9/420 (2,1 %)	7/413 (1,7 %)
>20 LSN	2/420 (0,5 %)	2/413 (0,5 %)
ALAT >3 LSN et Bilirubine totale >2 LSN	1	1

De faibles augmentations des transaminases et des ALAT inférieures ou égales à 3 fois la LSN ont été plus fréquemment observées dans les groupes traités par tériflunomide que dans le groupe placebo. La fréquence des élévations supérieures à 3 fois la LSN était comparable entre les groupes de traitement. Ces élévations de transaminases sont généralement survenues au cours des 6 premiers mois de traitement et étaient réversibles après l'arrêt du traitement avec un retour à la normale dans un délai de plusieurs mois à plusieurs années.

Effets sur la pression artérielle

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

- La pression artérielle systolique était >140 mm Hg chez 18,6 % des patients recevant 14 mg/jour de tériflunomide, contre 17,8 % des patients du groupe placebo ;
- la pression artérielle systolique était >160 mm Hg chez 4,1 % des patients recevant 14 mg/jour de tériflunomide contre 2,6 % des patients du groupe placebo ;
- la pression artérielle diastolique était >90 mm Hg chez 20,3 % des patients recevant 14 mg/jour de tériflunomide, contre 17,1 % des patients du groupe placebo.

Infections

Dans les études contrôlées contre placebo, il n'a pas été observé d'augmentation du nombre d'infection grave avec le tériflunomide 14 mg (2,2%) comparé au groupe placebo (2,1%). Des infections opportunistes graves sont apparues chez 0,2% des patients dans chaque groupe de traitement.

Effets hématologiques

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

Neuropathie périphérique

Dans les études contrôlées contre placebo, des cas de neuropathie périphérique, y compris de polyneuropathie et de mononeuropathie (par exemple syndrome du canal carpien), ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par le tériflunomide que chez les patients du groupe placebo. Dans les études pivots contrôlées contre placebo, des cas de neuropathie périphérique ont été confirmés par des études de conduction nerveuse chez 2,2 % (15 patients sur 685) des sujets traités par du tériflunomide 14 mg, contre 0,6 % (4 patients sur 708) des sujets du groupe placebo. Le traitement a été arrêté chez 7 patients atteints de neuropathie périphérique, dont 4 traités par le tériflunomide 14 mg. Une guérison a été observée chez 2 patients après l'arrêt du traitement.

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

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

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Prise en charge

En cas de surdosage ou d'intoxication, l'administration de cholestyramine ou de charbon actif est recommandée pour accélérer l'élimination. La procédure d'élimination accélérée recommandée consiste à administrer 8 g de cholestyramine trois fois par jour pendant 11 jours. Si la dose de 8 g de cholestyramine 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 cholestyramine, 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 : immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA31.

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Système immunitaire

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

Risque de prolongation de l'intervalle QT

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

Effet sur la fonction des tubules rénaux

Dans les études contrôlées contre placebo, des diminutions moyennes de l'uricémie de l'ordre de 20% à 30% ont été observées chez les patients traités par le tériflunomide par rapport au groupe placebo. Une diminution moyenne de la phosphorémie de l'ordre de 10 % a été observée dans le groupe tériflunomide par rapport au groupe placebo. Ces effets sont considérés comme liés à l'excrétion tubulaire et non à des modifications de la fonction glomérulaire.

Efficacité et sécurité clinique

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

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

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

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

	Etude TEMSO		Etude TOWER	
	Tériflunomide 14 mg	Placebo	Tériflunomide 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
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%
Risque relatif (IC _{95%})	0,72 (0,58 - 0,89)**		0,63 (0,50 - 0,79)****	
Progression du handicap confirmé 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 confirmé à 6 mois semaine 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%

	Etude TEMSO		Etude TOWER	
	Térimflunomide 14 mg	Placebo	Térimflunomide 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Risque relatif (IC _{95%})	0,75 (0,50 - 1,11)		0,84 (0,53 - 1,33)	
Critères IRM				
Augmentation de la charge lésionnelle	0,72	2,21		
semaine 108 ⁽¹⁾				
Réduction par rapport au placebo	67%***			
Nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium à la semaine 108	0,38	1,18	Non évalué	
Réduction par rapport au placebo (IC _{95%})	-0,80 (-1,20 -0,39)****			
Nombre de lésion active unique / IRM	0,75	2,46		
Réduction par rapport au placebo (IC _{95%})	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'efficacité du térimflunomide 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 térimflunomide 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 térimflunomide 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 % (térimflunomide 14 mg versus interféron bêta-1a, p=0,5955).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec AUBAGIO chez les enfants de moins de 10 ans atteints de sclérose en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments reporté l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec AUBAGIO chez certains sous groupes d'enfants 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 tériflunomide par voie orale, avec une biodisponibilité élevée (environ 100 %).

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

D'après les paramètres pharmacocinétiques moyens attendus calculés par une pharmacocinétique de population (PopPK) sur la base de données recueillies chez des volontaires sains et chez des patients atteints de SEP, le temps nécessaire pour atteindre la concentration à l'équilibre est assez long (environ 100 jours (3,5 mois) pour atteindre 95 % de la concentration à l'équilibre) et le taux d'accumulation moyen estimé de l'ASC est de 34.

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Procédure d'élimination accélérée : cholestyramine et charbon actif

L'élimination du tériflunomide de la circulation peut être accélérée par l'administration de cholestyramine ou de charbon actif, probablement grâce à interruption des processus de réabsorption au niveau intestinal. Les concentrations de tériflunomide mesurées au cours d'une procédure d'élimination accélérée de 11 jours utilisant 8 ou 4 g de cholestyramine 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 cholestyramine qu'avec le charbon actif). Après l'arrêt du tériflunomide et l'administration de 8 g de cholestyramine 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 cholestyramine 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).

Linéarité/non-linéarité

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

Caractéristiques dans des groupes de patients spécifiques

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

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

Insuffisance hépatique

Une insuffisance hépatique légère ou modérée n'avait pas d'impact sur les propriétés pharmacocinétiques du tériflunomide. Aucun ajustement de dose n'est donc à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Cependant le tériflunomide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir 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 tériflunomide. Aucun ajustement de dose n'est donc à prévoir chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

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

Plaquettes thermoformées aluminium-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. Chaque étui est placé dans une pochette protectrice.

Plaquettes thermoformées aluminium-aluminium avec doses unitaires prédécoupées 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-Aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

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

EU/1/13/838/001
EU/1/13/838/002
EU/1/13/838/003
EU/1/13/838/004
EU/1/13/838/005

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

Date de première autorisation :

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(S) DU/DES PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET > FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) 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(S) DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET>
FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

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

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
France

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée sur le portail web européen des médicaments.>

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 minimisation 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 éducationnel.

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 éducationnel pour professionnels de santé
- Carte patient

Le matériel éducationnel 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, listés ci-dessous :

- Risques hépatiques
 - des tests de la fonction hépatiques 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
 - vérifier l'absence de grossesse avant d'initier le traitement
 - éducation des femmes en âge de procréer à l'importance d'une contraception efficace avant l'initiation et pendant le traitement par tériflunomide.
 - 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 des mesures contraceptives, la nécessité d'arrêter le traitement par le tériflunomide d'informer immédiatement leur médecin qui :
 - considèrera et envisagera avec le patient une procédure d'élimination accélérée
 - les incitera à participer au registre des grossesses (dans les pays dans lesquels un registre des grossesses est prévu).
- 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
 - la nécessité de contrôler la pression artérielle avant d'initier le traitement puis périodiquement pendant le traitement.
- Risque hématologique
 - nécessité de réaliser une numération formule sanguine 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

2. Un rappel sur la nécessité de remettre aux patients une carte patient incluant leurs coordonnées et le cas échéant de remplacer la carte patient.

3. 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.

4. Information sur le service optionnel de rappel périodique au patient sur la nécessité d'une méthode contraceptive efficace pendant le traitement.

La carte patient inclura 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 :

- 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 :
- de 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
 - des tests et examens nécessaires avant l'initiation et pendant le traitement.
 - de rappeler aux femmes d'informer leur médecin en cas d'allaitement
 - pour les femmes en âge de procréer :
 - d'insister sur l'importance d'une contraception efficace lors du traitement par tériflunomide
 - d'arrêter immédiatement le traitement par tériflunomide en cas de suspicion de grossesse et de contacter immédiatement leur médecin.
 - de 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)
 - de noter la date de la 1^{ère} prescription et les coordonnées du prescripteur
3. D'encourager les patients à lire attentivement la notice
4. En cas de grossesse :
- rappeler à la fois aux patients et aux médecins l'existence de la procédure d'élimination accélérée
 - rappeler à la fois aux patients et aux médecins l'existence d'un registre des grossesses (dans les pays dans lesquels un registre des grossesses est prévu)

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés
tériflunomide

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

Chaque comprimé contient 14 mg de tériflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose. Lire la notice pour plus d'informations.

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-Aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

AUBAGIO

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE

MANCHON PROTECTEUR CONTENANT L'ÉTUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés
térlflunomide

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

Chaque comprimé contient 14 mg de térlflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose. Lire la notice pour plus d'informations.

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

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 PÉREPTION

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-Aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE

ÉTUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés
tériflunomide

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

Chaque comprimé contient 14 mg de tériflunomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose. Lire la notice pour plus d'informations.

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

Semaine 1 (étuis de 14 et 28)

Semaine 2 (étuis de 14 et 28)

Semaine 3 (étuis de 28)

Semaine 4 (étuis de 28)

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-Aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE AVEC DOSES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AUBAGIO 14 mg comprimés
térfunomide

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

Sanofi-Aventis groupe

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

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 PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés térimflunomide

Veillez 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.

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 térimflunomide.

Quelle est l'utilisation d'AUBAGIO

AUBAGIO est utilisé chez l'adulte pour traiter les formes 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 principe actif ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6,
- 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 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 (hypoprotéïnémie).

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

Avertissements et précautions

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

- vous souffrez de problèmes de foie ; 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 régulièrement votre pression artérielle au cours du traitement. Veuillez consulter la rubrique 4.
- vous devez vous faire vacciner.
- 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. Veuillez consulter la rubrique 4.

AUBAGIO peut parfois entraîner quelques problèmes au niveau des poumons ou des nerfs de vos bras ou de vos jambes. Pour plus d'informations à ce sujet, veuillez consulter la rubrique 4.

Si l'une de ces situations vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre AUBAGIO.

Enfants et adolescents

AUBAGIO ne doit pas être utilisé chez les enfants ni les adolescents de moins de 18 ans. Les effets du médicament dans cette tranche d'âge ne sont pas connus.

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, natéglinide ou rosiglitazone pour le traitement du diabète
- daunorubicin, doxorubicin, 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
- alosétron 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
- cholestyramine 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 AUBAGIO sans utiliser de moyen de contraception efficace.

Informez votre médecin si vous avez un désir de grossesse même après l'arrêt du traitement par AUBAGIO, car vous devez vous assurer que la plus grande partie d'AUBAGIO a été éliminée de votre organisme avant la procréation. L'élimination naturelle 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 qu'AUBAGIO a été suffisamment éliminé 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 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 tériflunomide 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 tériflunomide 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 de véhicules 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, consultez-le avant de prendre ce médicament.

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.

La dose recommandée est d'un comprimé pelliculé 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. 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

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants :

- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines plus foncées que la normale ou nausées et vomissements inexpliqués. Il peut s'agir de signes liés à un problème du foie et vous devrez alors effectuer une analyse de sang.
- infection - notamment grippe (fièvre ou symptômes grippaux) ; infection des sinus ou de la gorge ; infection urinaire (infection des voies urinaires ou cystite) ; infection des voies respiratoires (bronchite) ; diarrhée ou sensation de malaise (signes de gastro-entérite) ; boutons de fièvre (herpès buccal) ; infection dentaire ; laryngite ou mycose du pied.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

Les autres effets indésirables comprennent

Des effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10) :

- Grippe, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires
- Sensation de picotements cutanés
- Diarrhée, sensation de malaise
- Augmentation des ALAT (augmentation des taux sanguins de certains enzymes hépatiques) apparaissant dans les résultats de tests
- Amincissement des cheveux

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Bronchite, sinusite, mal de gorge et difficulté à avaler, cystite, gastro-entérite virale, herpès buccal, infection dentaire, laryngite, mycose du pied
- Taux anormalement bas de globules blancs dans les analyses de sang
- Réactions allergiques légères
- Sensation d'angoisse
- 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) ; 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)
- Augmentation de la pression artérielle
- Vomissement, douleur dentaire
- 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
- Modifications dans les résultats des analyses de sang évaluant le foie et les globules blancs (voir rubrique 2)
- Perte de poids

Effets indésirables peu fréquents pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Diminution du nombre de globules rouges (anémie) et de plaquettes (thrombopénie)

Effets indésirables très rares (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- Inflammation du poumon (pneumopathie interstitielle diffuse)
- Inflammation du pancréas (pancréatite)

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.

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 la plaquette thermoformée 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 tériflunomide. Chaque comprimé contient 14 mg de tériflunomide.
- 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, carmn d'indigo (E132) sur laque d'aluminium.

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

AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés (comprimés) sont des comprimés pelliculés pentagonaux bleu pâle à bleu pastel, imprimés d'un côté (« 14 ») et gravés du logo de l'entreprise de l'autre.

AUBAGIO est disponible dans des boites cartonnées contenant :

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Sanofi-Aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

Fabricant :

Sanofi Winthrop Industrie
56, route de Choisy au Bac
60205 Compiègne
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-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Genzyme Europe B.V.
тел: +359 2 9705300

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +0800-0436996

Deutschland

Genzyme GmbH
Tel: +49 61 023 6740

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00
sanofi-aventis S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Genzyme S.A.S.
Tél: +33 (0) 825 825 863

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi-Aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Norge

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

Österreich

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

Polska

Genzyme Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 81 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 42 20 100

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

Sverige

sanofi-aventis AB

Tel: +46 (0) 8 634 5000

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva

Tel: +370 5 2755224

United Kingdom

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)

Tel: +44 (0) 1865 405200

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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