

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX
PATIENT·E·S

Pr **MAR-TERIFLUNOMIDE**

Comprimés de tériflunomide

Comprimés, 14 mg, voie orale

Agent immunomodulateur

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Road Suite #112
Ottawa, ON K2E 1A2

Date de l'autorisation initiale :
June 12, 2020

Date de révision :
Nov 14, 2023

Numéro de contrôle : 277980

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS, 1.1 Pédiatrie	2022-04
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2022-04
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2022-04
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2022-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire	2022-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes et Peau	2022-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2022-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique	2023-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire	2023-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants et adolescents	2023-11

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7

7.1	Populations particulières	17
7.1.1	Femmes enceintes	17
7.1.2	Femmes qui allaitent	18
7.1.3	Enfants et adolescents	18
7.1.4	Personnes âgées	18
8	EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1	Aperçu des effets indésirables	18
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	19
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	23
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	23
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	24
9.4	Interactions médicament-médicament	25
9.5	Interactions médicament-aliment	28
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	28
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	28
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
10.1	Mode d'action	29
10.2	Pharmacodynamie	29
10.3	Pharmacocinétique	30
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		33
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
14	ÉTUDES CLINIQUES	34
14.1	Études cliniques par indication	34
14.2	Résultats de l'étude	39
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	41
15	MICROBIOLOGIE	41
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	41
17	MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE	43
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S		44

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Mar-Térlunomide (térlunomide) est indiqué pour :

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

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

1.1 Pédiatrie

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

1.2 Gériatrie

Les études cliniques sur le térlunomide n'ont pas inclus de patients de plus de 65 ans. Mar-Térlunomide doit être utilisé avec prudence chez les patients de 65 ans et plus. Les médecins qui choisissent de traiter des patients gériatriques doivent tenir compte du fait qu'un traitement par Mar-Térlunomide dans un contexte où la comorbidité et la polypharmacie sont plus fréquentes exige de la circonspection et pourrait nécessiter une surveillance additionnelle ou plus serrée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Mar-Térlunomide (térlunomide) est contre-indiqué chez les patients qui :

- souffrent d'une hypersensibilité connue au térlunomide, au léflunomide (molécule mère) ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la préparation;
- sont actuellement traités au moyen du léflunomide; la coadministration du térlunomide et du léflunomide est contre-indiquée;
- souffrent d'insuffisance hépatique sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#));
- sont enceintes ou les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#)). Mar-Térlunomide peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Toute grossesse doit être écartée avant le début du traitement;
- souffrent d'immunodéficience (p. ex., sida);
- souffrent d'insuffisance médullaire ou d'anémie, de leucopénie, de neutropénie ou de thrombocytopenie significatives;
- souffrent d'infections actives graves.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Hépatotoxicité

Des cas d'anomalies hépatiques sévères, y compris d'insuffisance hépatique fatale, n'ont été signalés que rarement depuis la commercialisation du produit. L'utilisation concomitante de Mar-Tériflunomide et d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques peut augmenter le risque d'anomalies hépatiques sévères. Il faut mesurer les taux de transaminases et de bilirubine dans les six mois qui précèdent le début du traitement par Mar-Tériflunomide et surveiller les taux d'alanine aminotransférase (ALT) au moins tous les mois pendant une durée minimale de six mois après le début du traitement par Mar-Tériflunomide (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)). Si l'on soupçonne une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, il convient de cesser le traitement par Mar-Tériflunomide et d'utiliser une procédure d'élimination accélérée au moyen de cholestyramine ou de charbon activé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Procédure d'élimination accélérée](#)). Mar-Tériflunomide est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère. Les patients qui présentent une maladie du foie préexistante pourraient être exposés à un risque accru de présenter une augmentation des taux de transaminases sériques s'ils prennent du tériflunomide.

Risque tératogène

Selon les données chez l'animal, le tériflunomide peut provoquer de graves anomalies congénitales s'il est utilisé pendant la grossesse. Il faut confirmer l'absence de grossesse avant le début du traitement par Mar-Tériflunomide. Mar-Tériflunomide est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable. Il faut éviter toute grossesse pendant un traitement par Mar-Tériflunomide ou avant la fin d'une procédure d'élimination accélérée suite à un traitement par Mar-Tériflunomide (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes, Procédure d'élimination accélérée](#) et [7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

- Il faut mesurer les taux de transaminases et de bilirubine dans les six mois qui précèdent le début du traitement par Mar-Tériflunomide. Surveiller les taux d'ALT au moins tous les mois pendant une durée minimale de six mois après le début du traitement par Mar-Tériflunomide (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- Il faut obtenir une formule sanguine complète (FSC) au cours des six mois précédant le début du traitement par Mar-Tériflunomide puis périodiquement tout au long du

traitement. La surveillance devrait ensuite se faire en fonction des signes et symptômes d'infection, le cas échéant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

- Avant de commencer le traitement par Mar-Tériflunomide, procéder à un test de dépistage de la tuberculose latente chez les patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Infections](#)).
- Vérifier la tension artérielle avant le début du traitement par Mar-Tériflunomide et périodiquement tout au long du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).
- Obtenir un test de grossesse négatif avant le début du traitement par Mar-Tériflunomide (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de Mar-Tériflunomide est de 14 mg par voie orale, une fois par jour, avec ou sans aliments.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du tériflunomide n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques et Mar-Tériflunomide n'est pas recommandé chez cette population de patients.

Personnes âgées

Les études cliniques sur le tériflunomide n'ont pas inclus de patients de plus de 65 ans. Mar-Tériflunomide doit être utilisé avec prudence chez les patients de 65 ans et plus étant donné que la comorbidité et la polypharmacie sont plus fréquentes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le tériflunomide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Insuffisance rénale

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

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

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, poursuivre le traitement avec la dose suivante, comme prévu.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée relativement au surdosage ou à l'intoxication symptomatiques au tériflunomide chez l'être humain. Une dose de tériflunomide de 70 mg par jour pendant un maximum de 14 jours a été bien tolérée chez des sujets en bonne santé.

En cas de surdose ou de toxicité significatives, on recommande d'administrer de la cholestyramine ou du charbon activé pour accélérer l'élimination (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)).

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / teneurs / composition	Ingrédients non médicinaux
Oral	Comprimé pelliculé/14 mg	Amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium. La pellicule est constituée de dioxyde de titane, d'hypromellose, de macrogol, du pigment laque d'aluminium FD&C bleu n° 2 et de talc.

Mar-Tériflunomide est offert sous forme de comprimés pelliculés contenant 14 mg de tériflunomide : comprimés pelliculés de couleur bleu clair, ronds, biconvexes, portant l'inscription « HP » sur un côté et « 555 » sur l'autre.

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium. La pellicule est constituée de dioxyde de titane, d'hypromellose, de macrogol, du pigment laque d'aluminium FD&C bleu n° 2 et de talc.

Mar-Tériflunomide est offert dans des boîtes de 28 comprimés (2 plaquettes alvéolées de 14 comprimés chacune).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'[ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) de la section 3.

Généralités

Procédure d'élimination accélérée

Le tériflunomide s'élimine lentement du plasma.

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

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

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

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

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

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

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

Lactose

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

Cardiovasculaire

Lors des études sur la sclérose en plaques contrôlées par placebo, la variation moyenne de la tension artérielle systolique comparativement aux valeurs de départ a été de 2,6 mm Hg avec le tériflunomide à 14 mg et de -0,8 mm Hg avec le placebo. La variation de la tension artérielle diastolique par rapport aux valeurs de départ a été de 1,8 mm Hg avec le

tériflunomide à 14 mg et de -0,5 mm Hg avec le placebo.

L'hypertension a été signalée parmi les réactions indésirables chez 4,2 % des patients traités au moyen du tériflunomide à 14 mg, comparativement à 2 % des patients sous placebo durant une période allant jusqu'à 2 ans dans le cadre des essais contrôlés par placebo. Au cours d'une étude de prolongation de longue durée portant sur l'innocuité, de nouveaux cas d'hypertension ont été signalés à titre d'effet indésirable survenu pendant le traitement chez 13,4 % de l'ensemble des patients traités par le tériflunomide à 14 mg pendant une durée médiane d'environ 5 ans. À chaque intervalle de 6 mois du traitement de longue durée, de nouveaux cas d'hypertension ont été signalés à titre d'effet indésirable survenu pendant le traitement chez une proportion de patients traités par le tériflunomide allant jusqu'à 3 %. Il faut vérifier la tension artérielle avant le début du traitement par Mar-Tériflunomide et périodiquement tout au long de ce dernier. Il faut traiter de façon appropriée l'élévation de la tension artérielle durant un traitement par Mar-Tériflunomide.

Hématologique

Une baisse moyenne d'environ 15 % du taux de leucocytes (principalement des neutrophiles et des lymphocytes) et d'environ 10 % du taux de plaquettes a été observée lors des essais sur le tériflunomide contrôlés par placebo, comparativement aux valeurs de départ. La baisse de la numération leucocytaire moyenne est survenue au cours des six premières semaines et les numérations leucocytaires sont restées basses durant le traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

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

Il faut obtenir une formule sanguine complète (FSC) au cours des six mois précédant le début du traitement par Mar-Tériflunomide puis périodiquement tout au long de ce dernier. La surveillance devrait ensuite se faire en fonction des signes et symptômes évocateurs d'infection, le cas échéant.

Peu importe le contexte où l'on déciderait de passer de Mar-Tériflunomide à un autre agent comportant un risque connu de suppression hématologique, ou vice versa, il est recommandé de surveiller les signes de toxicité hématologique en raison de l'exposition systémique concomitante aux deux produits due à la lente élimination plasmatique du tériflunomide et de quelques-uns des autres traitements (p. ex., le natalizumab, le fingolimod). Le recours à une procédure d'élimination accélérée peut réduire ce risque lorsqu'on passe à un autre traitement, mais pourrait aussi entraîner un retour de l'activité de la maladie si le patient répondait au traitement par Mar-Tériflunomide (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Procédure d'élimination accélérée](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

[10.3 Pharmacocinétique](#)).

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

Fonction hépatique :

Des dysfonctionnements hépatiques ont été signalés chez certains patients sous tériflunomide lors des essais cliniques. De rares cas d'anomalie hépatique sévère, y compris d'insuffisance hépatique mortelle, ont été signalés après la commercialisation du produit.

Les patients souffrant de maladie hépatique préexistante pourraient être exposés à un risque accru de hausse des transaminases sériques lorsqu'ils prennent du tériflunomide. En temps normal, les patients qui souffrent de maladie hépatique aiguë ou chronique préexistante ou dont le taux d'ALT sérique atteint plus de deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) avant le début du traitement ne devraient pas être traités par le tériflunomide. Mar-Tériflunomide est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Des hausses des taux d'enzymes hépatiques ont été observées chez les patients traités par le tériflunomide. Lors d'essais contrôlés par placebo, des taux d'ALT supérieurs à trois fois la LSN ont été observés chez 44 patients sur 786 (5,6 %) traités par le tériflunomide à 14 mg et chez 30 patients sur 806 (3,7 %) sous placebo, durant une période de traitement maximale de 2 ans. Ces élévations sont survenues surtout au cours des six premiers mois de traitement. Dans la moitié des cas, les taux sont revenus à la normale sans qu'un arrêt du traitement ne soit requis. Dans le cadre des essais cliniques, le traitement au moyen du tériflunomide était abandonné si l'élévation du taux d'ALT excédait trois fois la LSN lors de deux tests consécutifs.

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

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

Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (*Drug Induced Liver Injury* ou DILI), ayant dans certains cas menacé le pronostic vital, ont été observées après la commercialisation du produit (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.5 Effets indésirables observés après la](#)

[commercialisation](#)). Le temps écoulé avant l'apparition des DILI allait de quelques jours à quelques années après l'amorce du traitement par le tériflunomide. Les DILI ont touché des patients présentant ou non des facteurs de risque jugés pertinents, notamment des antécédents d'hépatotoxicité médicamenteuse ou l'emploi concomitant d'autres médicaments hépatotoxiques, y compris des agents utilisés pour traiter la sclérose en plaques. Vu le risque de lésion hépatique sévère, il faut user de prudence et surveiller étroitement les patients qui reçoivent le tériflunomide avec d'autres médicaments pouvant être toxiques pour le foie, ou qui ont des antécédents d'hépatotoxicité médicamenteuse (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [Hépatotoxicité](#), [Risque tératogène](#)).

Chez tous les patients, on doit mesurer les taux de transaminases et de bilirubine sériques dans les six mois qui précèdent le début d'un traitement par Mar-Tériflunomide. Il faut vérifier les taux d'ALT au moins tous les mois pendant une durée minimale de six mois après le début du traitement par Mar-Tériflunomide. On recommande une surveillance additionnelle si Mar-Tériflunomide est utilisé avec d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques ou en présence d'antécédents d'hépatotoxicité médicamenteuse. Envisager l'arrêt du traitement au moyen de Mar-Tériflunomide si l'augmentation des taux de transaminases sériques (plus de trois fois la LSN) est confirmée. Surveiller les taux de transaminases et de bilirubine sériques pendant le traitement par Mar-Tériflunomide, particulièrement chez les patients qui présentent des symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie ou ictère et/ou urines foncées inexplicables. Le patient doit être avisé de signaler immédiatement tout signe ou symptôme d'hépatotoxicité. Si l'on soupçonne qu'une anomalie hépatique soit causée par le tériflunomide, il faut cesser le traitement par Mar-Tériflunomide et recourir à une procédure d'élimination accélérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Généralités](#), [Procédure d'élimination accélérée](#)) et effectuer des contrôles hépatiques toutes les semaines jusqu'à ce que les taux soient revenus aux valeurs normales. S'il se révèle peu probable que l'anomalie hépatique soit attribuable au tériflunomide et qu'une autre cause probable est découverte, on peut envisager la reprise du traitement par le tériflunomide.

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

Hypoprotéinémie

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

Insuffisance hépatique :

Le tériflunomide est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

La présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du tériflunomide. Aucun ajustement posologique n'est à prévoir pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

Pancréatite :

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

Dans le cadre d'un essai clinique mené auprès d'enfants et d'adolescents atteints de SP, le nombre de cas de pancréatite était supérieur chez les patients traités par le tériflunomide que chez ceux recevant le placebo ainsi que chez les patients adultes atteints de SP (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Enfants et adolescents](#)).

Si l'on soupçonne que les symptômes de pancréatite aiguë d'un patient sont attribuables au médicament, il faut cesser le traitement par Mar-Tériflunomide et recourir à une procédure d'élimination accélérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)).

Immunitaire

Infections :

Les patients qui souffrent d'infections aiguës ou chroniques actives ne doivent pas commencer un traitement tant que ces infections ne sont pas résolues. Si une infection grave se manifeste en cours de traitement par Mar-Tériflunomide il faut envisager l'abandon du traitement et le recours à une procédure d'élimination accélérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)). Réévaluer les avantages et les risques avant la reprise du traitement. Informer les patients traités par Mar-Tériflunomide qu'ils doivent signaler tout symptôme d'infection à un médecin.

Mar-Tériflunomide est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'immunodéficience sévère, de maladie de la moelle osseuse ou d'infections sévères non maîtrisées (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les médicaments dotés d'un potentiel immunomodulateur, comme le tériflunomide, peuvent rendre les patients plus sensibles aux infections, y compris aux infections opportunistes.

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

rhumatoïde, peuvent prédisposer les patients aux infections.

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

Hypersensibilité :

Des cas d'hypersensibilité, d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques ont été signalés après la commercialisation du produit (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

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

Emploi concomitant d'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur :

Étant donné que le léflunomide est la molécule mère du tériflunomide, la coadministration de Mar-Tériflunomide avec le léflunomide est contre-indiquée.

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

Changement de traitement pour le tériflunomide ou après le tériflunomide :

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

Dans les cas où le patient est passé au natalizumab ou au fingolimod, ou vice-versa, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hématologique](#).

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

Vaccination :

Deux études cliniques ont montré que les patients traités par le tériflunomide présentaient des réponses immunitaires appropriées lorsqu'ils recevaient des vaccins au moyen de néoantigènes

inactivés (primovaccination) ou des vaccins de rappel (réexposition). On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'efficacité ou l'innocuité des vaccins vivants chez les patients traités par le tériflunomide. La vaccination au moyen de vaccins vivants n'est toutefois pas recommandée. La longue demi-vie du tériflunomide doit entrer en ligne de compte lorsqu'on envisage d'administrer un vaccin vivant après l'arrêt du traitement par Mar-Tériflunomide.

Surveillance et tests de laboratoire

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

Neurologique

Neuropathie périphérique :

Lors d'études contrôlées par placebo, des cas de neuropathie périphérique (poly- et mononeuropathie [p. ex., syndrome du canal carpien]) ont été signalés plus souvent chez les patients traités par le tériflunomide que chez les patients sous placebo. Dans les études pivots contrôlées par placebo, l'incidence de la neuropathie périphérique confirmée par des tests de conduction nerveuse a été de 2,2 % (15 patients sur 685) dans le groupe sous tériflunomide à 14 mg, contre 0,6 % (4 patients sur 708) dans le groupe sous placebo. Le traitement a été cessé chez deux patients qui présentaient une neuropathie périphérique confirmée alors qu'ils prenaient du tériflunomide à 14 mg; l'un d'eux s'est rétabli après l'arrêt du traitement. L'autre cas de neuropathie périphérique n'est pas rentré dans l'ordre avec la poursuite du traitement. On a aussi signalé des cas de neuropathie périphérique chez des patients traités par le léflunomide.

L'âge avancé (plus de 60 ans), la prise concomitante de médicaments neurotoxiques et le diabète peuvent accroître le risque de neuropathie périphérique. Si un patient traité par Mar-Tériflunomide présente des symptômes évocateurs d'une neuropathie périphérique, par exemple des engourdissements ou des picotements bilatéraux dans les mains ou les pieds, envisager l'arrêt du traitement par Mar-Tériflunomide et recourir à une procédure d'élimination accélérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)).

Rénal

L'insuffisance rénale sévère n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du tériflunomide.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

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

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Risque tératogène**

Utilisation chez les femmes aptes à procréer :

Mar-Tériflunomide est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable. Si la patiente devient enceinte alors qu'elle prend ce médicament, il faut l'informer du risque potentiel pour le fœtus. Si la grossesse survient durant le traitement, ce dernier doit être abandonné immédiatement et une procédure d'élimination accélérée doit être mise en œuvre (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)). En pareil cas, il faut adresser la patiente à un obstétricien-gynécologue qui, de préférence, connaît la toxicité pour l'appareil reproducteur et qui sera en mesure de procéder à un examen plus approfondi de la patiente et de lui prodiguer des conseils.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur le tériflunomide n'a été menée chez les femmes enceintes.

Toutefois, selon des études menées chez l'animal, le tériflunomide pourrait accroître le risque de mort fœtale et d'effets tératogènes s'il est administré à des femmes enceintes (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Dans des études sur des animaux, le tériflunomide s'est révélé sélectivement tératogène et embryolétal chez plusieurs espèces lorsqu'il était administré à des femelles gravides à des doses inférieures aux doses cliniques.

Les femmes aptes à procréer ne doivent pas commencer à prendre Mar-Tériflunomide tant que l'absence de grossesse n'a pas été confirmée et tant qu'il n'a pas été confirmé qu'elles utilisent une méthode contraceptive fiable (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Avant de commencer un traitement par Mar-Tériflunomide, il faut bien renseigner la patiente quant aux risques graves auxquels est exposé le fœtus (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Hépatotoxicité, Risque tératogène](#)). Il faut informer la patiente que si ses règles ont le moindre retard ou si elle a une quelconque raison de soupçonner qu'elle est enceinte, elle doit avertir immédiatement son médecin et subir un test de grossesse; si le résultat est positif, le médecin et la patiente devront discuter du risque pour le fœtus.

À l'arrêt du traitement par Mar-Tériflunomide, les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable doivent se soumettre à une procédure d'élimination accélérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)). Les femmes traitées par Mar-Tériflunomide qui souhaitent devenir enceintes doivent cesser de prendre Mar-Tériflunomide et se soumettre à une procédure d'élimination accélérée, ce qui inclut une confirmation que les taux plasmatiques de tériflunomide

diminuent à au moins 0,02 mg/L. Les concentrations plasmatiques de tériflunomide inférieures à 0,02 mg/L chez l'être humain devraient comporter un risque minime.

Le tériflunomide peut faire augmenter la concentration plasmatique des contraceptifs oraux par un facteur de 1,54. Par conséquent, il faut tenir compte du type ou de la dose de contraceptifs oraux utilisés (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Utilisation chez l'homme :

Du tériflunomide a été détecté dans le sperme humain. Aucune étude n'a été menée chez des animaux pour évaluer le risque de toxicité fœtale médié par le géniteur. Pour réduire au minimum tout risque de grossesse, les hommes qui ne souhaitent pas concevoir un enfant et leurs partenaires de sexe féminin doivent utiliser une méthode contraceptive fiable. Les hommes qui souhaitent concevoir un enfant doivent cesser de prendre Mar-Tériflunomide et se soumettre à une procédure d'élimination accélérée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)) pour abaisser leur taux plasmatique de tériflunomide à moins de 0,02 mg/L.

Respiratoire

Une pneumopathie interstitielle, notamment une pneumonie interstitielle aiguë, a été signalée avec la prise de tériflunomide après la commercialisation du produit.

Une pneumopathie interstitielle et l'aggravation d'une maladie pulmonaire interstitielle ont été signalées durant le traitement par le léflunomide, la molécule mère du tériflunomide. La pneumopathie interstitielle est une maladie potentiellement mortelle qui peut survenir en tout temps au cours du traitement et dont le tableau clinique peut varier. Le risque est plus élevé chez les patients qui ont déjà souffert de pneumopathie interstitielle.

Des cas graves d'hypertension pulmonaire, dont certains ont été mortels, ont été signalés avec l'emploi du tériflunomide depuis la commercialisation du produit (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Le temps écoulé avant l'apparition de l'hypertension pulmonaire allait de quelques jours à quelques années après l'amorce du traitement par le tériflunomide. Dans de nombreux cas, les patients présentaient une hypertension, une hypertension pulmonaire, une embolie pulmonaire ou une pneumopathie interstitielle sous-jacente.

L'apparition ou l'aggravation de symptômes pulmonaires tels que toux et dyspnée persistantes, avec ou sans fièvre, peut être une raison d'interrompre le traitement et de procéder à des examens plus approfondis, selon le cas. S'il est nécessaire d'arrêter la prise du médicament, on devrait envisager la mise en œuvre d'une procédure d'élimination accélérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)).

Peau

Réactions indésirables cutanées sévères

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

Si des réactions cutanées et/ou muqueuses (stomatite ulcéreuse) sont observées et font soupçonner des réactions cutanées majeures généralisées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ou syndrome DRESS), il faut cesser l'administration de Mar-Tériflunomide et instaurer sur-le-champ une procédure d'élimination accélérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)). La reprise ultérieure du traitement par Mar-Tériflunomide est contre-indiquée dans de tels cas (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Mar-Tériflunomide est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception fiable (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#)).

Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur le tériflunomide n'a été menée chez les femmes enceintes.

Cependant, selon des études menées chez l'animal, le tériflunomide pourrait accroître le risque de mort fœtale et d'effets tératogènes s'il est administré à des femmes enceintes (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas commencer le traitement par Mar-Tériflunomide tant que l'absence de grossesse n'a pas été confirmée et tant qu'il n'a pas été confirmé qu'elles utilisent une méthode contraceptive fiable. Avant de commencer le traitement par Mar-Tériflunomide, il faut bien renseigner la patiente quant aux risques graves auxquels est exposé le fœtus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#)).

Programme de pharmacovigilance renforcé de surveillance active de la grossesse pendant la prise de tériflunomide

Les patientes qui sont devenues enceintes ou qui pensent qu'elles pourraient l'être pendant le traitement par Mar-Tériflunomide ou jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement par Mar-Tériflunomide doivent contacter leur professionnel de la santé. Un programme de pharmacovigilance renforcé de surveillance active de la grossesse a été mis en place pour recueillir des informations sur l'effet de l'exposition au tériflunomide pendant la grossesse. Les médecins sont encouragés à inscrire les femmes enceintes au programme de pharmacovigilance renforcé de surveillance active de la grossesse, ou les femmes enceintes peuvent s'y inscrire elles-mêmes en appelant au 1-855-627-2261, et peuvent accéder aux détails du programme et au matériel éducatif sur le site Web suivant <https://www.marcapharma.com/>.

Travail et accouchement

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné que de nombreux médicaments le sont et en raison du risque de réactions indésirables graves associées au tériflunomide chez les nourrissons allaités, il faut décider soit de cesser l'allaitement, soit de cesser le traitement en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du tériflunomide n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques et le tériflunomide n'est pas recommandé chez cette population de patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Enfants et adolescents](#)).

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Adultes

Essais contrôlés par placebo

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

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

CLASSEMENT PAR SYSTÈMES ET ORGANES PRINCIPAUX Terme préféré (%)	Tériflunomide	
	14 mg (N = 786)	Placebo (N = 806)
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
Grippe	72 (9,2 %)	60 (7,4 %)
Sinusite	47 (6,0 %)	31 (3,8 %)
Gastro-entérite virale	23 (2,9 %)	11 (1,4 %)
Herpès buccal	19 (2,4 %)	10 (1,2 %)
TROUBLES DES SYSTÈMES SANGUIN ET LYMPHATIQUE		
Neutropénie	54 (6,9 %)	13 (1,6 %)

CLASSEMENT PAR SYSTÈMES ET ORGANES PRINCIPAUX	Tériflunomide	
	14 mg (N = 786)	Placebo (N = 806)
Terme préféré (%)		
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Paresthésies	66 (8,4 %)	57 (7,1 %)
Syndrome du canal carpien	16 (2,0 %)	8 (1,0 %)
TROUBLES VASCULAIRES		
Hypertension	33 (4,2 %)	16 (2,0 %)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX		
Dyspnée	13 (1,7 %)	5 (0,6 %)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Diarrhée	113 (14,4 %)	63 (7,8 %)
Nausées	97 (12,3 %)	63 (7,8 %)
Douleur abdominale haute	44 (5,6 %)	35 (4,3 %)
Maux de dents	25 (3,2 %)	15 (1,9 %)
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS		
Alopécie	111 (14,1 %)	35 (4,3 %)
Érythème	39 (5,0 %)	27 (3,3 %)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DES TISSUS CONJONCTIFS		
Douleur musculosquelettique	28 (3,6 %)	19 (2,4 %)
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES		
Pollakiurie	16 (2,0 %)	8 (1,0 %)
TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET MAMMAIRES		
Ménorragie	12 (1,5 %)	3 (0,4 %)
TESTS ET ANALYSES		
Augmentation de l'alanine	110 (14,0 %)	62

CLASSEMENT PAR SYSTÈMES ET ORGANES PRINCIPAUX Terme préféré (%)	Tériflunomide	
	14 mg (N = 786)	Placebo (N = 806)
aminotransférase		(7,7 %)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	24 (3,1 %)	10 (1,2 %)
Perte de poids	21 (2,7 %)	8 (1,0 %)
Augmentation de la gamma- glutamyltransférase	18 (2,3 %)	7 (0,9 %)
Baisse de la numération des neutrophiles	17 (2,2 %)	8 (1,0 %)
Baisse de la numération des lymphocytes	11 (1,4 %)	2 (0,2 %)

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

Décès d'origine cardiovasculaire

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

Hypophosphatémie

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

Le changement moyen du taux de phosphore inorganique au fil du temps par rapport aux valeurs de départ a témoigné d'un effet du tériflunomide comparativement au placebo. La baisse du phosphore inorganique dans les groupes sous tériflunomide s'est manifestée dès la semaine 2. Avec le tériflunomide, le taux de phosphore inorganique moyen a diminué constamment au cours des six à 12 premières semaines et s'est stabilisé par la suite jusqu'à la

fin de l'étude. À la semaine 12, les changements moyens des taux de phosphore inorganique par rapport aux valeurs de départ étaient de -0,01 mmol/L et de -0,14 mmol/L avec le placebo et le tériflunomide à 14 mg, respectivement.

Alopécie

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

Innocuité à long terme

L'innocuité du tériflunomide a été évaluée dans le cadre d'une prolongation de longue durée d'un essai contrôlé par placebo (TEMSO) mené chez des patients atteints de sclérose en plaques (SP) rémittente et traités par le tériflunomide pendant une durée médiane globale d'environ 5 ans (durée maximale du traitement d'environ 8,5 ans). Les résultats sur l'innocuité obtenus au cours du traitement de longue durée par le tériflunomide concordent généralement avec ceux qui ont été signalés durant les essais contrôlés par placebo d'une durée de 2 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et tests de laboratoire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), [Essais contrôlés par placebo](#)).

Enfants et adolescents

Dans le cadre d'un essai clinique qui comprenait des enfants et des adolescents atteints de SP, des cas de pancréatite ont été observés chez 1,8 % (2/109) des patients recevant le tériflunomide et chez aucun des patients (0/57) recevant le placebo; l'un des deux cas était considéré comme grave. Deux autres cas de pancréatite ont été signalés au cours du traitement par le tériflunomide dans la phase ouverte de l'essai. Les symptômes cliniques comprenaient des douleurs abdominales, des nausées et/ou des vomissements. Les taux sériques d'amylase et de lipase étaient élevés chez ces patients. Le temps écoulé avant l'apparition de ces symptômes était d'environ un à trois ans. Tous les patients se sont rétablis ou étaient en voie de rétablissement après l'arrêt du traitement et la mise en place de la procédure d'élimination accélérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Généralités](#), [Procédure d'élimination accélérée](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Les effets indésirables suivants ont également été signalés à une plus grande fréquence dans l'essai clinique mené auprès des enfants et des adolescents atteints de SP que dans celui mené auprès d'adultes atteints de la maladie :

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

Des infections ont été signalées chez 66,1 % des patients traités par le tériflunomide par rapport à 45,6 % de ceux recevant le placebo. Parmi ces infections, les cas de rhinopharyngite et d'infections des voies respiratoires supérieures ont été signalés à une fréquence supérieure avec l'utilisation du tériflunomide.

Une augmentation du taux de créatine phosphokinase a été signalée chez 5,5 % des patients traités par le tériflunomide par rapport à 0 % de ceux recevant le placebo. La majorité des cas ont été associés à des activités physiques documentées.

Des paresthésies ont été signalées chez 11,0 % des patients traités par le tériflunomide par rapport à 1,8 % de ceux recevant le placebo.

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

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

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

Tableau 2 : Résultats anormaux aux analyses hématologiques

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du tériflunomide :

Réactions d'hypersensibilité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Immunitaire](#), [Hypersensibilité](#))

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau](#))

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire](#))

- Maladie pulmonaire interstitielle
- Hypertension pulmonaire

Troubles gastro-intestinaux (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Peau](#))

- Stomatite (p. ex., aphteuse ou ulcéreuse)
- Pancréatite chez les patients adultes, les enfants et les adolescents
- Colite

Troubles hépatobiliaires (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Hépatotoxicité, Risque tératogène](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#))

Troubles hépatiques

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

La prudence s'impose si le tériflunomide est utilisé en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques, vu le risque d'effets hépatotoxiques additifs, ainsi qu'en présence

d'antécédents d'hépatotoxicité médicamenteuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

La coadministration avec des antinéoplasiques ou des immunosuppresseurs utilisés pour le traitement de la sclérose en plaques n'a pas fait l'objet d'analyses et n'est pas recommandée en raison du risque potentiel d'effets additifs sur le système immunitaire. La prudence est également de mise au moment de faire passer les patients à un autre agent comportant un risque connu de suppression hématologique, ou vice versa, en raison de l'exposition systémique concomitante aux deux produits (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Effets potentiels d'autres médicaments sur le tériflunomide

Selon des études *in vitro*, le tériflunomide est un substrat de la protéine de résistance du cancer du sein (*breast cancer resistance protein* ou BCRP). Les inhibiteurs de la BCRP (comme la cyclosporine, l'eltrombopag, le géfitinib) peuvent augmenter l'exposition au tériflunomide.

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

Effets potentiels du tériflunomide sur d'autres médicaments

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Substrats de la CYP2C8	EC	Augmentation de la concentration de médicament	On a noté une augmentation de la C _{max} et de l'ASC moyennes du répaglinide (par un facteur de 1,64 et 2,28, respectivement) après des doses répétées de tériflunomide et une dose unique de 0,25 mg de répaglinide, ce qui laisse croire que le tériflunomide est un inhibiteur de la CYP2C8 <i>in vivo</i> . L'interaction pourrait être plus importante avec la dose recommandée de répaglinide. Par conséquent, on recommande la surveillance des patients qui utilisent concomitamment des médicaments métabolisés par la CYP2C8,

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			comme le répaglinide, le paclitaxel, la pioglitazone ou la rosiglitazone puisqu'ils pourraient être soumis à une exposition plus élevée.
Contraceptifs oraux	EC	Augmentation de la concentration de médicament	<p>On a noté une augmentation de la C_{max} et de l'ASC_{0-24} moyennes de l'éthinylestradiol (par un facteur de 1,58 et 1,54, respectivement) et de la C_{max} et de l'ASC_{0-24} du lévonorgestrel (par un facteur de 1,33 et 1,41, respectivement) après des doses répétées de tériflunomide.</p> <p>Si l'on ne s'attend pas à ce que cette interaction du tériflunomide ait un effet négatif sur l'efficacité des contraceptifs oraux, il faut néanmoins choisir avec circonspection le type ou la dose de contraceptifs oraux utilisés en association avec le tériflunomide.</p>
Substrats de la CYP1A2	EC	Diminution de la concentration de médicament	<p>Des doses répétées de tériflunomide ont diminué la C_{max} et l'ASC moyennes de la caféine (substrat de la CYP1A2) de 18 % et 55 %, respectivement, ce qui indique 'qu'<i>in vivo</i>, le tériflunomide est un faible inducteur de la CYP1A2.</p> <p>Par conséquent, les médicaments métabolisés par la CYP1A2 (comme la duloxétine, la théophylline et la tizanidine) doivent être utilisés avec prudence durant un traitement par le tériflunomide, puisqu'il pourrait entraîner une baisse de leur efficacité.</p>

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	EC	Baisse du RIN	Une baisse de 25 % du pic de rapport international normalisé (RIN) a été observée lorsque le tériflunomide a été coadministré avec de la warfarine comparativement à la warfarine seule. Par conséquent, lorsque la warfarine est coadministrée avec le tériflunomide, il faut assurer un suivi étroit du RIN.
Substrats des CYP2B6, CYP3A, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6	EC	Aucun effet	Le tériflunomide n'a pas affecté la pharmacocinétique du bupropion (substrat de la CYP2B6), du midazolam (substrat de la CYP3A), de la S-warfarine (substrat de la CYP2C9), de l'oméprazole (substrat de la CYP2C19) et du métoprolol (substrat de la CYP2D6).
Substrats des transporteurs d'anions organiques 3 (OAT3)	EC	Augmentation de la concentration de médicament	On a noté une augmentation de la C_{max} et de l'ASC moyennes du céfaclor (par un facteur de 1,43 et 1,54, respectivement), après des doses répétées de tériflunomide, ce qui indique que le tériflunomide est un inhibiteur des OAT3 <i>in vivo</i> . Par conséquent, la prudence s'impose lorsque le tériflunomide est coadministré avec des substrats des OAT3, comme le céfaclor, la pénicilline G, la ciprofloxacine, l'indométhacine, le kétoprofène, le furosémide, la cimétidine, le méthotrexate et la zidovudine.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Substrats de la BCRP et/ou des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3	EC		<p>On a noté une augmentation de la C_{max} et de l'ASC moyennes de la rosuvastatine (par un facteur de 2,65 et de 2,51, respectivement), après des doses répétées de tériflunomide. Toutefois, on n'a noté aucun effet apparent de cette augmentation de l'exposition à la rosuvastatine plasmatique sur l'activité de l'HMG-CoA réductase. S'ils sont utilisés ensemble, la dose de rosuvastatine ne doit pas excéder 10 mg, une fois par jour.</p> <p>Pour d'autres substrats de la BCRP (p. ex., méthotrexate, mitoxantrone, topotécan, sulfasalazine, daunorubicine, doxorubicine) et de la famille OATP, surtout les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (p. ex., simvastatine, atorvastatine, pravastatine, méthotrexate, natéglinide, répaglinide, rifampicine), l'administration concomitante du tériflunomide doit aussi se faire avec prudence. On surveillera étroitement les signes et symptômes d'exposition excessive à ces médicaments chez les patients et on envisagera une réduction de leurs doses.</p>
Légende : EC = essai clinique			

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le tériflunomide est un agent immunomodulateur doté de propriétés anti-inflammatoires, qui inhibe de manière sélective et réversible l'enzyme mitochondriale dihydroorotate déshydrogénase (DHODH) requise pour la synthèse *de novo* des pyrimidines.

Par conséquent, le tériflunomide inhibe la prolifération des lymphocytes stimulés qui ont besoin de la synthèse *de novo* des pyrimidines pour se multiplier. Il peut diminuer le nombre de lymphocytes activés dans le sang périphérique. Le mécanisme précis par lequel le tériflunomide exerce son effet thérapeutique dans la SP est inconnu, mais pourrait être associé à la réduction du nombre de lymphocytes activés disponibles pour migrer vers le système nerveux central (SNC).

10.2 Pharmacodynamie

Risque d'allongement de l'intervalle QT

Dans une étude approfondie contrôlée par placebo portant sur l'intervalle QT menée chez des sujets en bonne santé, à des concentrations à l'état d'équilibre moyennes, le tériflunomide n'a été associé à aucun allongement de l'intervalle QTcF comparativement au placebo.

Système immunitaire

Effet sur la réponse anticorps

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

Effets sur le nombre de cellules immunitaires dans le sang

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

Effet sur la fonction tubulaire rénale

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

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

Ces effets sont considérés comme attribuables à une augmentation de l'excrétion tubulaire rénale et indépendante de toute anomalie de la fonction glomérulaire.

10.3 Pharmacocinétique

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

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

Absorption

Le temps médian écoulé avant l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales est compris entre une et quatre heures après l'administration par voie orale de la dose de tériflunomide. Les aliments n'ont aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du tériflunomide.

Distribution :

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

Métabolisme :

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

Élimination :

Le tériflunomide a été excrété par les voies digestives, principalement dans la bile sous forme de médicament inchangé et possiblement par sécrétion directe. Les métabolites du tériflunomide sont principalement excrétés par les reins. Sur une période de 21 jours, 60,1 % de la dose administrée a été excrétée dans les selles (37,5 %) et dans l'urine (22,6 %). Après une procédure d'élimination accélérée par cholestyramine, 23,1 % de plus ont été récupérés (surtout dans les selles). Après une administration IV unique, l'élimination totale du tériflunomide a été de 30,5 mL/h.

Procédure d'élimination accélérée : Cholestyramine et charbon activé

Le tériflunomide est éliminé lentement du plasma. Sans procédure d'élimination accélérée, il faut en moyenne huit mois pour atteindre des taux plasmatiques inférieurs à 0,02 mg/L. Toutefois, compte tenu de la variabilité interindividuelle de l'élimination du médicament, il

faut parfois jusqu'à deux ans. Une procédure d'élimination accélérée peut être mise en œuvre à n'importe quel moment après l'arrêt du traitement par le tériflunomide (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)). L'utilisation de la procédure d'élimination accélérée pourrait entraîner un retour graduel de l'activité de la maladie si le patient répondait au traitement par le tériflunomide.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

L'innocuité et l'efficacité du tériflunomide n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques et Mar-Tériflunomide n'est pas recommandé chez cette population de patients. Dans un essai clinique qui comprenait des enfants et des adolescents âgés de 10 à 17 ans, des cas de pancréatite ont été signalés à une plus grande fréquence chez les patients traités par le tériflunomide par rapport à ceux qui recevaient le placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Enfants et adolescents](#)).

Un modèle de pharmacocinétique de population a été élaboré pour décrire la pharmacocinétique du tériflunomide, une fois par jour, chez 135 patients pédiatriques (âgés de 10 à 17 ans) souffrant de SP rémittente.

Une mise à l'échelle allométrique par poids corporel a été utilisée pour décrire les variations de la clairance apparente après la prise par voie orale et les volumes de distribution du tériflunomide chez les sujets pédiatriques. Dans l'ensemble, les expositions chez les patients pédiatriques pesant plus de 40 kg ont été dans la plage des expositions chez les patients adultes atteints de SP rémittente après l'administration d'une dose de 14 mg une fois par jour; toutefois, l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} médianes à l'état d'équilibre ont été environ 17 % plus élevées. Les degrés d'exposition chez les adultes ont été atteints chez 6 des 102 patients pédiatriques pesant plus de 40 kg avec une dose quotidienne de 7 mg. La modélisation pharmacocinétique prédit que si ces patients avaient reçu une dose quotidienne de 14 mg, leur exposition aurait encore été dans la plage des expositions observées chez des adultes recevant une dose de 14 mg par jour. Il existe peu de données sur les patients pédiatriques ayant un poids corporel inférieur à 40 kg.

La t_{1/2} médiane a été d'environ 20 jours. Selon les estimations, l'état d'équilibre est atteint après approximativement 3 mois.

- **Personnes âgées**

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

- **Sexe**

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

- **Insuffisance hépatique**

L'insuffisance hépatique légère ou modérée n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du tériflunomide. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est à prévoir chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée. La pharmacocinétique du tériflunomide en présence d'insuffisance hépatique sévère n'a pas fait l'objet d'analyses. Toutefois, le tériflunomide est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

- **Insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale sévère n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du tériflunomide. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)). Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère et dialysés n'ont pas fait l'objet d'études. Le tériflunomide n'est pas recommandé chez cette population.

- **Patients atteints de SP rémittente débutante** : TOPIC est un essai qui a été mené à double insu avec placebo et qui visait à évaluer le tériflunomide à raison d'une dose par jour de 7 mg ou de 14 mg pendant 108 semaines. Les patients devaient avoir eu un premier événement clinique compatible avec une démyélinisation aiguë dans les 90 jours précédant la randomisation et devaient présenter au moins deux lésions d'au moins 3 mm de diamètre en T2 caractéristiques de la sclérose en plaques. En tout, 618 patients ont été randomisés de façon à recevoir 7 mg (n = 205) ou 14 mg (n = 216) de tériflunomide ou un placebo (n = 197). Les patients avaient en moyenne 32 ans et leur score EDSS (pour *Expanded Disability Status Scale*) initial était de 1,7; leur maladie était apparue en moyenne 2 mois plus tôt. Le paramètre principal était le temps écoulé avant l'apparition d'un deuxième épisode clinique (poussée). Le risque d'apparition d'un deuxième épisode clinique en deux ans était, sur le plan statistique, significativement moins élevé dans le groupe tériflunomide à 14 mg que dans le groupe placebo. Les effets d'un traitement précoce par le tériflunomide sur l'évolution à long terme de la maladie au sein de cette population ne sont pas connus. Sur les plans quantitatif et qualitatif, les effets indésirables observés dans cette étude étaient semblables à ceux signalés lors d'essais cliniques menés chez des patients atteints de SP rémittente à un stade plus avancé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

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

Il faut garder Mar-Tériflunomide hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Tériflunomide

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

OU

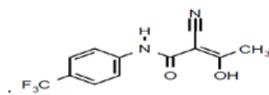
(Z)-2-Cyano- α,α,α -trifluoro-3-hydroxy-p-crotonotoluidide

Formule moléculaire et masse

$C_{12}H_9F_3N_2O_2$ et 270,21 g/mol

Formule de

structure :



Propriétés physicochimiques :

Légèrement soluble dans le diméthylformamide
La solubilité aqueuse du tériflunomide dans différents tampons de pH est résumée ci-dessous :

Tampon de pH	Observation
1,2	Pratiquement insoluble
6,0	Pratiquement insoluble
8,0	Très légèrement soluble

14 ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité du tériflunomide a été établie dans deux essais de phase III contrôlés par placebo menés chez des patients atteints de SP rémittente.

14.1 Études cliniques par indication

Traitement des patients qui souffrent de sclérose en plaques (SP) rémittente

ÉTUDE 1

L'étude 1 (TEMSO, pour *Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral*) était une étude menée à double insu et contrôlée par placebo qui visait à évaluer l'efficacité du tériflunomide administré à raison de 7 mg et de 14 mg une fois par jour, principalement à des patients souffrant de sclérose en plaques (SP) rémittente sur une période de 108 semaines.

Caractéristiques démographiques de l'étude et conception de l'essai

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'étude TEMSO

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

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

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

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

neurologiques ont été effectués au moment de la sélection, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 108 et lors de visites imprévues pour des poussées suspectées. Un test d'imagerie par résonance magnétique (IRM) a été effectué au moment de la sélection puis aux semaines 24, 48, 72 et 108.

Le paramètre principal a été la fréquence annualisée des poussées (FAP) Le principal paramètre secondaire d'efficacité était une progression confirmée de l'invalidité pendant au moins 12 semaines. Le principal paramètre d'évaluation par IRM préétabli était le volume total des lésions en mL (défini par la somme du volume des lésions en T2 et hypo-intenses en T1).

La FAP a significativement diminué chez les patients ayant reçu 14 mg de tériflunomide comparativement aux patients sous placebo (FAP : 0,369; p = 0,0005 dans le groupe sous tériflunomide à 14 mg) [Tableau 6].

Le risque de progression de l'invalidité soutenue pendant 12 semaines (mesurée par une augmentation d'au moins 1 point pour les sujets dont le score EDSS initial était $\leq 5,5$ ou une augmentation de 0,5 point pour les sujets dont le score EDSS initial était $> 5,5$) a diminué significativement uniquement dans le groupe sous tériflunomide à 14 mg comparativement au placebo (Tableau 5 et Figure 1). Le pourcentage estimé de patients ayant présenté une progression soutenue de leur invalidité sur 12 semaines à la semaine 108 était de 27,3 % et de 20,2 % dans les groupes sous placebo et sous tériflunomide à raison de 14 mg, respectivement.

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

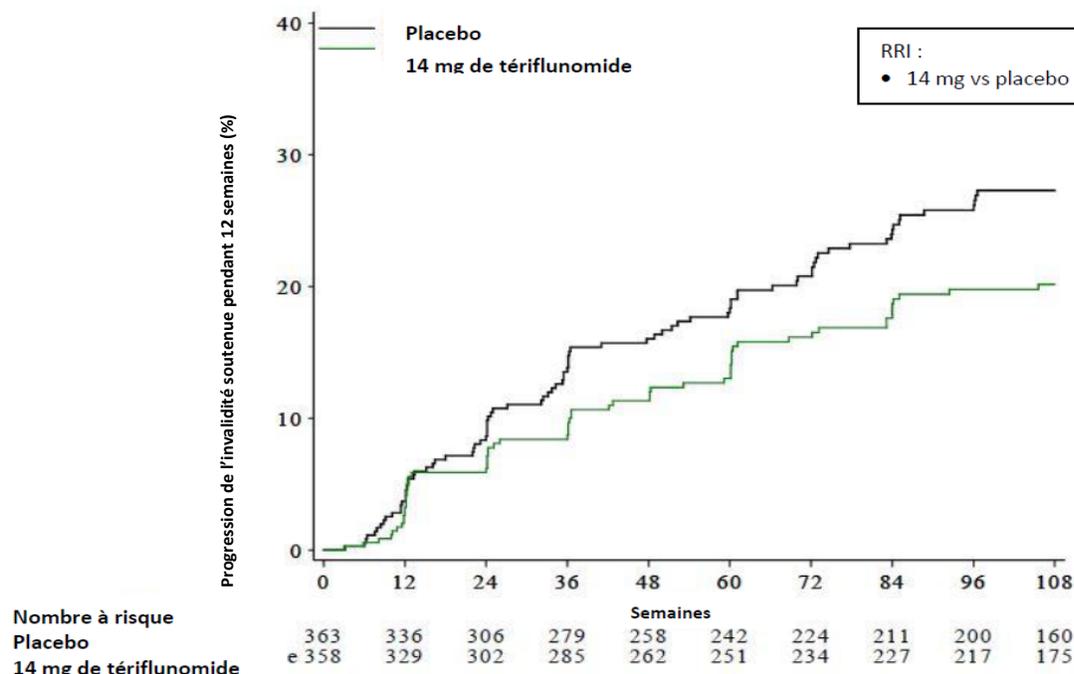
Les résultats de cette étude sont présentés au Tableau 5 et à la Figure 1.

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

	Tériflunomide à 14 mg N = 358	Placebo N = 363
Paramètres cliniques		
Fréquence annualisée des poussées (paramètre principal)	0,369 (p = 0,0005)	0,539
Réduction du risque relatif	31,5 %	
Pourcentage de progression de l'invalidité à la semaine 108 ¹	20,2 %	27,3 %
Rapport des risques instantanés (RRI)	0,70 30 %	

	Tériflunomide à 14 mg N = 358	Placebo N = 363
Réduction du risque relatif		
Pourcentage de patients demeurés exempts de poussées à la semaine 108 ¹	56,5 %	45,6 %
Paramètres d'évaluation par IRM		
Variation médiane du volume total des lésions ² (mL) à la semaine 108 vs départ	0,345	1,127
Variation (en pourcentage) vs placebo	69 %	
Nombre moyen de lésions prenant le Gd en T1 par examen	0,261	1,331
Réduction relative	80 %	
1 Valeurs dérivées d'estimations de Kaplan-Meier		
2 Volume total des lésions : somme du volume des lésions en T2 et des lésions hypo-intenses en T1, en mL		

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



ÉTUDE 2

L'étude 2 (TOWER, pour *Teriflunomide Oral in People With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*) était une étude à double insu et contrôlée par placebo, qui visait à évaluer l'efficacité du tériflunomide administré à raison de 7 mg et de 14 mg une fois par jour à des patients souffrant de sclérose en plaques (SP) rémittente, sur une période moyenne d'environ 18 mois.

Caractéristiques démographiques de l'étude et conception de l'essai

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'étude TOWER

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

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

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

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

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

de l'année écoulée était de 1,0. Le score EDSS médian au départ était de 2,50.

14.2 Résultats de l'étude

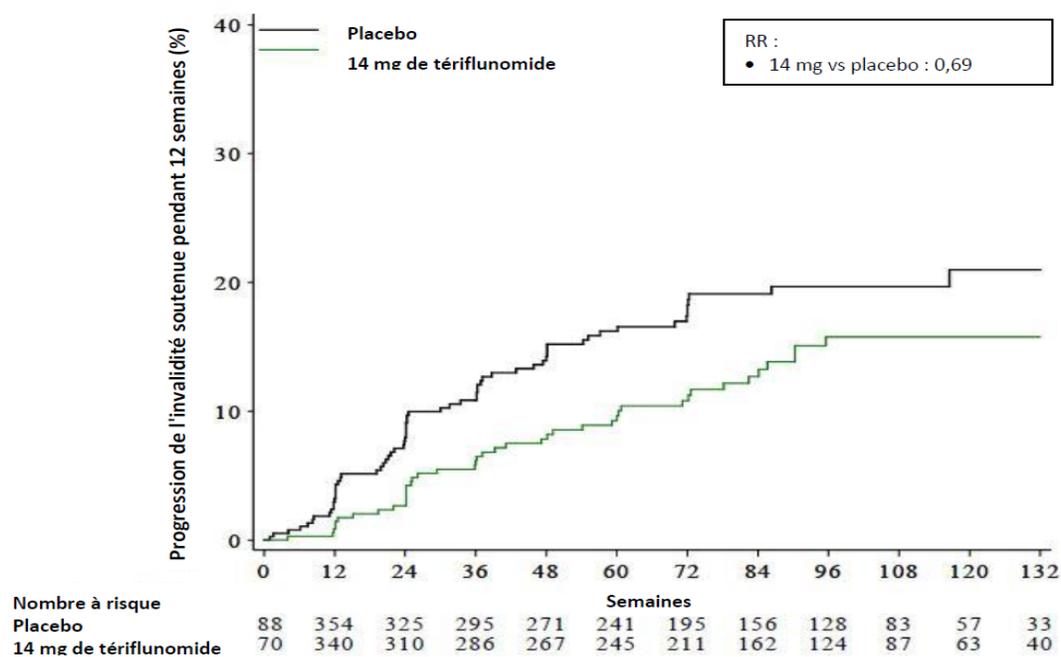
La FAP a significativement diminué chez les patients traités par le tériflunomide à 14 mg comparativement aux patients sous placebo (FAP : 0,319; $p = 0,0001$ dans le groupe sous tériflunomide à 14 mg) [**Tableau 7**].

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

Tableau 7 : Résultats cliniques de l'étude TOWER

Paramètres cliniques	Tériflunomide à 14 mg N = 370	Placebo N = 388
Fréquence annualisée des poussées (paramètre principal)	0,319 (p = 0,0001)	0,501
Réduction du risque relatif	36,3 %	
Pourcentage de patients n'ayant toujours pas présenté de poussée à la semaine 108 ¹	57,1 %	46,8 %
Pourcentage de progression de l'invalidité à la semaine 108 ¹ Rapport des risques instantanés (RRI) Réduction du risque relatif	15,8 % 0,69 31 %	19,7 %
¹ Valeurs dérivées d'estimations de Kaplan-Meier		

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



14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité orale, à double insu, randomisée, à dose unique (1 x 14 mg), à deux traitements, à une période, en mode parallèle comparant les comprimés Mar-Tériflunomide à 14 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.) et les comprimés AUBAGIO® à 14 mg (Genzyme Canada, une division de sanofi-aventis Canada Inc.) a été menée auprès de 54 adultes de sexe masculin en bonne santé, à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité obtenues auprès de 53 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Tériflunomide (1 x 14 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72h} (ng·h/mL)	123790,16 125238,65 (15,66)	122758,61 123853,99 (13,79)	100,8	94,3 – 107,8
C _{max} (ng/mL)	2575,17 2619,59 (18,84)	2548,89 2582,64 (16,85)	101,0	93,1 – 109,6
T _{max} ³ (h)	2,00 (0,33 – 4,50)	2,00 (0,50 – 4,50)		

¹ Comprimés Mar-Tériflunomide (térfiflunomide) à 14 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

² Comprimés AUBAGIO® (térfiflunomide) à 14 mg (Genzyme Canada, une division de sanofi-aventis Canada Inc.)

³ Exprimé uniquement en médiane (plage)

En raison de la longue demi-vie d'élimination du térfiflunomide, l'ASC_i et la t_{1/2} n'ont pas pu être calculées avec précision à partir des données obtenues dans le cadre de cette étude.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

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

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

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

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

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

17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

- PrAUBAGIO® (comprimés de tériflunomide à 14 mg), numéro de contrôle de la présentation : 270681, monographie de produit, Sanofi Genzyme, une division de sanofi-aventis Canada Inc. Date de révision : 23 juin 2023.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

Pr MAR-TERIFLUNOMIDE

Comprimés de tériflunomide

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

Mises en garde et précautions importantes

PROBLÈME DE FOIE

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

Votre professionnel de la santé doit procéder à des analyses sanguines pour vérifier le fonctionnement de votre foie :

- dans les six mois qui précèdent le début du traitement par Mar-Tériflunomide.
- tous les mois pendant au moins six mois après avoir commencé le traitement par Mar-Tériflunomide.

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

CONTRACEPTION, GROSSESSE ET RISQUE D'ANOMALIES CONGÉNITALES

Ne prenez pas Mar-Tériflunomide si vous êtes enceinte. S'il est utilisé pendant la grossesse, Mar-Tériflunomide peut entraîner d'importantes anomalies congénitales, voire la mort du bébé. La grossesse doit être évitée en utilisant une méthode contraceptive efficace lorsqu'un homme ou une femme reçoit un traitement par Mar-Tériflunomide. Continuez d'utiliser une méthode contraceptive pendant deux ans après avoir cessé de prendre Mar-Tériflunomide afin que votre taux sanguin soit suffisamment bas. Votre professionnel de la santé peut vous prescrire un médicament pour aider à réduire votre taux sanguin de Mar-Tériflunomide plus rapidement. Votre professionnel de la santé peut vous informer du moment à partir duquel il est sécuritaire de devenir enceinte, ou de concevoir un enfant si vous êtes un homme.

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

Pourquoi utilise-t-on Mar-Térlflunomide?

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

Comment Mar-Térlflunomide agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de Mar-Térlflunomide?

Ingrédients médicinaux : Térlflunomide

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdale, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium. La pellicule est constituée de dioxyde de titane, d'hypromellose, de macrogol, du pigment laque d'aluminium FD&C bleu n° 2 et de talc.

Mar-Térlflunomide se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimé; 14 mg

N'utilisez pas Mar-Térlflunomide dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au térlflunomide, au léflunomide ou à quelque autre ingrédient de la préparation;
- vous prenez un médicament pour la polyarthrite rhumatoïde renfermant l'ingrédient médicinal léflunomide;
- vous souffrez de problèmes de foie sévères;
- vous souffrez d'une infection grave;
- vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez de le devenir;
- vous êtes une femme en âge de procréer qui n'utilise pas de méthode contraceptive fiable;
- vous êtes une femme en âge de procréer, tant qu'il n'aura pas été confirmé au moyen d'un test de grossesse que vous n'êtes pas enceinte;
- vous avez un taux de plaquettes faible, un taux de globules blancs faible ou une infection non maîtrisée. Les taux de globules blancs faibles peuvent être attribuables à d'autres facteurs qui affectent le système immunitaire, par exemple :
 - syndrome d'immunodéficience ou sida;
 - dysfonctionnement de la moelle osseuse ou transplantation;
 - traitements qui suppriment l'action du système immunitaire tels que :
 - médicaments contre le cancer;
 - autres médicaments pour traiter la SP.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Mar-Térlflunomide, afin d'assurer l'utilisation

adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez de problème de foie
- vous souffrez d'hypertension artérielle
- vous faites de la fièvre ou une infection ou vous êtes incapable de lutter contre les infections
- vous avez un faible taux de protéines dans votre sang
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de sang ou de moelle osseuse
- vous avez des problèmes de reins
- vous avez ou avez eu la tuberculose
- vous souffrez de diabète
- vous avez plus de 60 ans
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Vous et votre professionnel de la santé devez décider si vous prendrez Mar-Tériflunomide ou si vous allaiterez. Vous ne pouvez faire les deux simultanément.
- vous souffrez de psoriasis, une maladie qui affecte la peau ou les ongles
- vous êtes allergique au lactose, ou présentez une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption de glucose-galactose, trois troubles héréditaires rares. Mar-Tériflunomide contient du lactose.
- vous allez recevoir un vaccin. Vous ne devez pas recevoir de « vaccins vivants atténués » pendant votre traitement par Mar-Tériflunomide. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé avant de recevoir le moindre vaccin durant votre traitement ou après avoir cessé votre traitement.

Autres mises en garde

Grossesse : Mar-Tériflunomide peut nuire à votre bébé à naître. Avant de commencer le traitement par Mar-Tériflunomide, votre professionnel de la santé peut vous demander de faire un test de grossesse pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez utiliser une forme de contraception fiable pendant le traitement par Mar-Tériflunomide. Il ne faut pas devenir enceinte pendant le traitement.

Programme de pharmacovigilance renforcé de surveillance active de la grossesse pendant la prise de tériflunomide : Si vous devenez enceinte ou si vous pensez l'être pendant le traitement par Mar-Tériflunomide, ou si vous devenez enceinte dans les deux ans qui suivent l'arrêt du traitement par Mar-Tériflunomide, contactez immédiatement votre professionnel de la santé. Un programme de pharmacovigilance renforcé de surveillance active de la grossesse pendant la prise de tériflunomide a été mis en place pour recueillir des informations sur l'effet de l'exposition au tériflunomide pendant la grossesse. Votre professionnel de la santé peut vous inscrire au programme de pharmacovigilance renforcé de surveillance active de la grossesse ou vous pouvez vous y inscrire vous-même en appelant au 1-855-627-2261. Les détails du programme et le matériel éducatif sont disponibles sur le site Web suivant <https://www.marcanpharma.com/>.

Utilisation chez les hommes : Si votre partenaire peut devenir enceinte, assurez-vous d'utiliser une méthode de contraception fiable pendant que vous prenez Mar-Tériflunomide. Si vous désirez concevoir un enfant ou faire un don de sperme, parlez à votre professionnel de la santé avant d'arrêter votre traitement.

Analyses de sang : Votre professionnel de la santé doit effectuer des analyses sanguines et des examens avant que vous commenciez à prendre Mar-Tériflunomide et pendant que vous le prenez. Ces analyses et examens permettront de surveiller :

- votre tension artérielle
- votre formule sanguine complète
- vos taux d'enzymes hépatiques

Mar-Tériflunomide pourrait causer des anomalies dans les résultats de vos analyses et examens. Votre professionnel de la santé interprétera les résultats.

Pneumopathie interstitielle : Une maladie appelée pneumopathie interstitielle a été signalée avec le tériflunomide. Si vous avez déjà eu une pneumopathie interstitielle, vous courez un plus grand risque d'en avoir une autre. Si vous avez des antécédents de pneumopathie interstitielle, le tériflunomide pourrait aggraver les symptômes. Une pneumopathie interstitielle peut être mortelle et peut survenir n'importe quand au cours de votre traitement. Communiquez avec votre professionnel de la santé sans tarder si vous avez :

- une toux persistante
- un essoufflement avec ou sans fièvre

Mar-Tériflunomide peut causer des effets secondaires graves, dont les suivants :

- une pancréatite (inflammation du pancréas)
- une neuropathie périphérique (lésions des nerfs)
- des réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Pour en savoir plus sur les effets secondaires graves susmentionnés et sur d'autres effets secondaires graves, consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous.

Procédure d'élimination accélérée : Il peut s'écouler de 8 mois à 2 ans avant qu'il ne reste plus du tout de tériflunomide dans votre corps. Si vous devez cesser de prendre Mar-Tériflunomide, votre professionnel de la santé pourrait vous parler d'une procédure d'élimination accélérée pour retirer plus rapidement le tériflunomide de votre corps.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec Mar-Tériflunomide :

- léflunomide, un médicament contre la polyarthrite rhumatoïde
- médicaments qui augmentent vos risques de contracter des infections, tels que les anticancéreux ou les immunomodulateurs. **Demandez à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien une liste de ces médicaments si vous avez des doutes.**
- warfarine
- médicaments utilisés pour traiter le diabète tels que : répaglinide, pioglitazone, rosiglitazone, natéglinide
- contraceptifs oraux

- certains médicaments utilisés pour traiter les infections tels que : céfaclor, pénicilline G, ciprofloxacine, rifampicine, zidovudine
- médicaments utilisés pour abaisser le cholestérol sanguin tels que : rosuvastatine, atorvastatine, simvastatine, pravastatine
- anti-inflammatoires tels que : indométhacine, kétoprofène, sulfasalazine
- diurétiques (qui font uriner) tels que : furosémide
- certains médicaments contre le cancer, tels que : paclitaxel, méthotrexate, mitoxantrone, topotécan, daunorubicine, doxorubicine
- duloxétine (antidépresseur); théophylline (contre l'asthme); cimétidine (contre l'acidité gastrique); tizanidine (relaxant musculaire)
- alcool; évitez de boire de l'alcool pendant que vous prenez Mar-Tériflunomide puisqu'il peut causer des problèmes de foie.
- autres médicaments pouvant être nocifs pour le foie.

Comment utiliser Mar-Tériflunomide?

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

Dose habituelle

Un comprimé par jour.

Surdose

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Mar-Tériflunomide, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez uniquement la dose suivante à l'heure prévue. Ne doublez pas la dose pour compenser le comprimé oublié.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Mar-Tériflunomide?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Mar-Tériflunomide. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- diarrhée, nausées, grippe ou infection des sinus, malaise gastrique, douleur abdominale
- éruption cutanée
- anomalies aux tests hépatiques
- amincissement ou perte des cheveux
- feux sauvages mal de dents

- essoufflement
- besoin fréquent d'uriner
- menstruations qui durent plus de 7 jours
- muscles endoloris
- perte de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Baisse du taux de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe		√	
Hypertension (« haute pression ») : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur ou pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques		√	
Problème de foie : teinte jaune de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées et selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit			√
PEU COURANT			
Baisse du taux de plaquettes : ecchymoses (bleus) ou saignements plus longs que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse		√	
Problèmes cardiaques graves : pression ou serrement douloureux entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de vertige, peau moite, transpiration, indigestion,			√
anxiété, sensation de s'évanouir et battements de cœur pouvant être irréguliers			
Des décès dus à des problèmes cardiaques sont survenus chez des patients traités par le			

tériflunomide.			
Neuropathie périphérique/ syndrome du canal carpien : engourdissements ou picotements dans les mains ou les pieds		√	
RARE			
Pneumopathie interstitielle (maladie qui cause une inflammation ou des lésions du tissu pulmonaire) : essoufflement au repos qui s'aggrave à l'effort, gêne respiratoire, toux persistante		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : difficultés à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, maux de cœur et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Colite (maladie chronique de l'appareil digestif) : diarrhée avec sang ou pus, douleur abdominale, crampes, douleur rectale ou saignement rectal, perte de poids, fatigue		√	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements de cœur rapides, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher			√
Psoriasis (maladie chronique de la peau qui touche la peau ou les ongles) : plaques de peau rouges couvertes de squames (croûtes) épaisses argentées, peau sèche et gercée qui pourrait saigner, démangeaisons, sensation de brûlure ou douleur, articulations enflées et raides		√	
Réactions cutanées sévères : fièvre, éruption cutanée sévère, ganglions lymphatiques enflés, sensation d'avoir la grippe, cloques sur la peau et desquamation (peau qui pèle) pouvant apparaître à l'intérieur et autour de la bouche, du nez, des yeux ou des parties génitales et s'étendre à d'autres			√

parties du corps, peau ou blanc des yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne dans la poitrine, soif, émissions d'urine moins fréquentes, diminution de la quantité d'urine			
---	--	--	--

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez Mar-Tériflunomide entre 15 °C et 30 °C.

Dans le cas des plaquettes alvéolées, ne retirez le comprimé que lorsque vous êtes prêt à le prendre. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Mar-Tériflunomide :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.marcanpharma.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-627-2261.

Le présent dépliant a été rédigé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 14 novembre 2023