

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

PrAPO-TERIFLUNOMIDE

Comprimés de tériflunomide

Comprimés, 14 mg, voie orale

Norme Apotex

Agent immunomodulateur

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
Canada M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
16 mai 2022

Date de révision :
04 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 278671

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	2023-02
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2023-02
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2023-02
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandé et modification posologique	2023-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire	2023-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	2024-01
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes	2023-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	2023-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire	2024-01
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations spéciales, 7.1.3 Enfants	2024-01

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8

6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	8
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
	7.1 Populations particulières	19
	7.1.1 Femmes enceintes	19
	7.1.2 Allaitement.....	20
	7.1.3 Enfants	20
	7.1.4 Personnes âgées.....	20
8	EFFETS INDÉSIRABLES	20
	8.1 Aperçu des effets indésirables.....	20
	8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	21
	8.4 Résultats anormaux de laboratoire : Hématologique, Chimie clinique et autres données quantitatives.....	25
	8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	25
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	26
	9.4 Interactions médicament-médicament	27
	9.5 Interactions médicament-aliment	30
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	30
	9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	30
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
	10.1 Mode d'action	30
	10.2 Pharmacodynamie	31
	10.3 Pharmacocinétique	32
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	35
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	35
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	36
14	ESSAIS CLINIQUES	36
	14.1 Essais cliniques par indication.....	36
	14.2 Études de biodisponibilité comparative	42
15	MICROBIOLOGIE	43

16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	43
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	45
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-TERIFLUNOMIDE (tériflunomide) est indiqué pour :

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

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

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Les études cliniques sur le tériflunomide n'ont pas inclus de patients de plus de 65 ans. Il faut utiliser APO-TERIFLUNOMIDE avec prudence chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les médecins qui choisissent de traiter des patients gériatriques doivent tenir compte du fait qu'un traitement par APO-TERIFLUNOMIDE, dans un contexte d'une plus grande fréquence d'autres maladies concomitantes et de traitements médicamenteux concomitants justifie la prudence 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

APO-TERIFLUNOMIDE (tériflunomide) est contre-indiqué chez les patient(e)s qui :

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

- thrombocytopénie significatives;
- souffrent d'infections actives graves.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Hépatotoxicité

Des cas d'anomalies hépatiques sévères, y compris d'insuffisance hépatique fatale, n'ont été signalés que rarement depuis la commercialisation du produit. L'utilisation concomitante d'APO-TERIFLUNOMIDE et d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques peut entraîner un risque d'anomalies hépatiques sévères. Il faut mesurer les taux de transaminases et de bilirubine dans les six mois qui précèdent le début du traitement par APO-TERIFLUNOMIDE. Surveiller les taux d'ALT au moins tous les mois pendant au moins six mois après le début d'APO-TERIFLUNOMIDE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)). Si on soupçonne une anomalie hépatique induite par le médicament, cesser APO-TERIFLUNOMIDE et appliquer une procédure d'élimination accélérée au moyen de cholestyramine ou de charbon activé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Procédure d'élimination accélérée](#)). APO-TERIFLUNOMIDE est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère. *Les patients qui présentent une maladie du foie préexistante pourraient être exposés à un risque accru d'augmentation des transaminases sériques s'ils prennent APO-TERIFLUNOMIDE.*

Risque de tératogénicité

Selon des données animales, tériflunomide peut provoquer de graves anomalies congénitales s'il est utilisé pendant la grossesse. Il faut écarter toute grossesse avant le début du traitement par APO-TERIFLUNOMIDE. APO-TERIFLUNOMIDE est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable. La grossesse doit être évitée pendant le traitement par APO-TERIFLUNOMIDE ou avant l'achèvement d'une procédure d'élimination accélérée après le traitement par APO-TERIFLUNOMIDE (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Risque pour les femmes et les hommes, Procédure d'élimination accélérée](#) et [7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

Il faut mesurer les taux de transaminases et de bilirubine dans les six mois qui précèdent le début du traitement par APO-TERIFLUNOMIDE. Surveiller les taux d'ALT au moins tous les mois pendant au moins six mois après le début d'APO-TERIFLUNOMIDE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Il faut obtenir une formule sanguine complète (FSC) au cours des six mois précédant le début du traitement par APO-TERIFLUNOMIDE, puis périodiquement tout au long du traitement. La surveillance devrait ensuite se faire en fonction des signes et symptômes d'infection (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

Avant de commencer APO-TERIFLUNOMIDE, procéder à un test de dépistage de la tuberculose latente chez les patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire - Infections](#)).

Vérifier la tension artérielle avant le début du traitement par APO-TERIFLUNOMIDE et périodiquement tout au long du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

- Obtenir un test de grossesse négatif avant le début du traitement par APO-TERIFLUNOMIDE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée d'APO-TERIFLUNOMIDE est de 14 mg par voie orale, une fois par jour, avec ou sans aliments.

Patients pédiatriques

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

Patients gériatriques

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

Insuffisance hépatique

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

hépatique légère ou modérée. Le tériflunomide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Insuffisance rénale

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

Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère et dialysés n'ont pas fait l'objet d'études. Le tériflunomide n'est pas recommandé chez cette population.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée relativement au surdosage ou à l'intoxication symptomatiques au tériflunomide chez l'être humain.

Une dose de tériflunomide de 70 mg par jour pendant un maximum de 14 jours a été bien tolérée chez des sujets en bonne santé.

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé enrobé/14 mg	Alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, laque d'aluminium contenant de l'indigotine à 12-14 % (BLEU #2), méglumine, monohydrate de lactose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc.

APO-TERIFLUNOMIDE est offert sous forme de comprimés enrobés renfermant 14 mg de tériflunomide : Comprimé enrobé bleu pâle, arc pentagonal, biconvexe. Gravé "14" sur un côté, "APO" sur l'autre.

APO-TERIFLUNOMIDE est présenté comme suit :

- Carton de 28 comprimés de 14 mg renfermant un étui composé de deux plaquettes alvéolées repliées de 14 comprimés par plaquette
- Bouteille de 30 comprimés

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir 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 8 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 2 ans. Une procédure d'élimination accélérée peut être appliquée à n'importe quel moment après l'arrêt d'APO-TERIFLUNOMIDE.

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 APO-TERIFLUNOMIDE.

La cholestyramine et le charbon activé en poudre peuvent interagir avec l'absorption de certains médicaments concomitants. En particulier, ils peuvent influencer l'absorption des œstrogènes et des progestatifs, de sorte qu'une contraception fiable avec des contraceptifs oraux peut ne pas être garantie pendant la procédure d'élimination accélérée avec la cholestyramine ou le charbon activé. On recommande l'utilisation d'une autre méthode contraceptive.

Lactose

Comme les comprimés d'APO-TERIFLUNOMIDE 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 APO-TERIFLUNOMIDE.

Appareil cardiovasculaire

Lors des études sur la sclérose en plaques avec témoins sous placebo, le changement moyen de la tension artérielle systolique comparativement aux valeurs de départ a été de 2,6 mm Hg avec tériflunomide à 14 mg et de -0,8 mm Hg avec le placebo. Le changement de tension artérielle diastolique par rapport aux valeurs de départ a été de 1,8 mm Hg avec tériflunomide 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 de 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 avec placebo. Au cours d'une étude de prolongation de longue durée portant sur l'innocuité, de nouveaux cas d'hypertension ont été signalés à titre d'effet indésirable survenu pendant le traitement chez 13,4 % de l'ensemble des patients traités par le tériflunomide à 14 mg pendant une durée médiane d'environ 5 ans. À chaque intervalle de 6 mois du traitement de longue durée, de nouveaux cas d'hypertension ont été signalés à titre d'effet indésirable survenu pendant le traitement chez une proportion de patients traités par APO-TERIFLUNOMIDE allant jusqu'à 3 %. Il faut vérifier la tension artérielle avant le début du traitement par tériflunomide et périodiquement tout au long de celui-ci. Il faut traiter de façon appropriée l'élévation de la tension artérielle durant un traitement par APO-TERIFLUNOMIDE.

Hématologique

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

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

teriflunomide.

De rares cas de pancytopenie, 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 APO-TERIFLUNOMIDE, puis périodiquement tout au long de celui-ci. La surveillance devrait ensuite se faire en fonction des signes et symptômes évocateurs d'une infection.

Peu importe le contexte où on déciderait de passer d'APO-TERIFLUNOMIDE à un autre agent comportant un risque de suppression hématologique, ou vice versa, il est recommandé de surveiller les signes de toxicité hématologique en raison de l'exposition systémique concomitante aux deux produits due à la lente élimination plasmatique 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 APO-TERIFLUNOMIDE (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Procédure d'élimination accélérée](#)).

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

Fonctions hépatiques, biliaire et pancréatique

Fonction hépatique

Des dysfonctionnements hépatiques ont été signalés chez certains patients sous tériflunomide lors des essais cliniques. Des cas d'anomalies hépatiques sévères, y compris d'insuffisance hépatique fatale, n'ont été signalés que rarement depuis la commercialisation du produit. Les patients qui présentent une maladie du foie préexistante pourraient être exposés à un risque accru d'augmentation des transaminases sériques s'ils prennent APO-TERIFLUNOMIDE. En temps normal, les patients qui souffrent de maladie hépatique aiguë ou chronique préexistante ou dont le taux d'alanine aminotransférase (ALT) sérique atteint plus de deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) avant le début du traitement ne devraient pas être traités par APO-TERIFLUNOMIDE. APO-TERIFLUNOMIDE 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 tériflunomide.

Lors d'essais avec témoins sous placebo, des taux d'ALT supérieurs à trois fois la LSN ont été

observés chez 44 patients sur 786 (5,6 %) traités par tériflunomide à 14 mg et chez 30 patients sur 806 (3,7 %) sous placebo, durant une période de traitement maximale de 2 ans. Ces élévations sont survenues surtout au cours des six premiers mois de traitement. La moitié des cas sont revenus à la normale sans arrêt du médicament. Dans le cadre des essais cliniques, le tériflunomide était cessé si l'élévation de l'ALT excédait trois fois la LSN lors de deux tests consécutifs.

Parmi les patients chez qui on a cessé 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 de 32 fois la LSN accompagné d'un ictère cinq mois après le début du traitement par 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 l'étiologie de l'événement hépatique demeure mal élucidée, dans ce cas-ci, un lien causal avec le tériflunomide est possible.

Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (DILI), ayant dans certains cas menacé le pronostic vital, ont été observées après la commercialisation du produit (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Le délai d'apparition des DILI allait de quelques jours à plusieurs années après l'amorce du traitement par tériflunomide. Les DILI ont touché des patients porteurs ou non de facteurs de risque, notamment des antécédents d'hépatotoxicité médicamenteuse ou l'emploi d'autres médicaments hépatotoxiques, y compris des agents visant le traitement de la sclérose en plaques. Vu le risque de lésion hépatique grave, il faut user de prudence et surveiller étroitement les patients qui reçoivent APO-TERIFLUNOMIDE avec d'autres médicaments pouvant être toxiques pour le foie, ou qui ont des antécédents d'hépatotoxicité médicamenteuse (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Hépatotoxicité](#) et [Risque de tératogénicité](#)).

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 APO-TERIFLUNOMIDE. Surveiller les taux d'ALT au moins tous les mois pendant au moins six mois après le début d'APO-TERIFLUNOMIDE. On recommande une surveillance additionnelle si APO-TERIFLUNOMIDE est utilisé avec d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques ou en présence d'antécédents d'hépatotoxicité médicamenteuse. Envisager l'arrêt d'APO-TERIFLUNOMIDE si l'augmentation des transaminases sériques (plus de trois fois la LSN) est confirmée. Surveiller les taux de transaminases et de bilirubine sériques pendant le traitement par APO-TERIFLUNOMIDE, particulièrement chez les patients qui présentent des symptômes évocateurs d'une dysfonction hépatique tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie ou ictère et/ou urines foncées inexplicables. Le patient doit être avisé de signaler immédiatement tout signe ou symptôme d'hépatotoxicité. Si on soupçonne une anomalie

hépatique induite par le tériflunomide, il faut cesser APO-TERIFLUNOMIDE et appliquer une procédure d'élimination accélérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)) et effectuer des contrôles hépatiques toutes les semaines jusqu'à normalisation. S'il se révèle peu probable que l'anomalie hépatique soit induite par le tériflunomide et qu'une autre cause probable est découverte, on peut envisager la reprise du traitement par tériflunomide.

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

Hypoprotéinémie

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

Insuffisance hépatique

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

L'insuffisance hépatique légère ou modérée n'a exercé aucun impact sur la pharmacocinétique du tériflunomide. Aucun ajustement posologique n'est à prévoir pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

Pancréatite

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

Dans un essai clinique portant sur des patients pédiatriques atteints de sclérose en plaques, la fréquence des pancréatites était plus élevée chez les patients traités par tériflunomide que chez les patients ayant reçu un placebo et plus élevée que celle observée chez les patients adultes atteints de sclérose en plaques (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, population pédiatrique](#)).

Si on soupçonne que les symptômes de pancréatite aiguë d'un patient sont induits par le médicament, il faut cesser APO-TERIFLUNOMIDE et appliquer une procédure d'élimination accélérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)).

Système immunitaire

Infections

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

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

Dans des études sur le tériflunomide avec témoins sous placebo, aucune augmentation globale du risque d'infections graves n'a été observée avec le tériflunomide à 14 mg comparativement au placebo, le risque ayant été de 2,5 % dans les deux cas. Toutefois, un cas fatal de septicémie à *Klebsiella pneumoniae* est survenu chez un patient traité par APO-TERIFLUNOMIDE à 14 mg pendant 1,7 an. Lors d'études cliniques avec 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 traités par léflunomide pour une polyarthrite rhumatoïde. La plupart des rapports faisaient néanmoins état d'un facteur de confusion lié à un traitement immunosuppresseur concomitant et/ou à une comorbidité qui, en plus de la polyarthrite rhumatoïde, peuvent prédisposer les patients aux infections.

Lors des études cliniques avec le tériflunomide, des cas de tuberculose ont été observés. Avant de commencer APO-TERIFLUNOMIDE, procéder à un dépistage de la tuberculose latente chez les patients. L'innocuité d'APO-TERIFLUNOMIDE 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 APO-TERIFLUNOMIDE.

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 APO-TERIFLUNOMIDE et de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition du moindre signe ou symptôme d'anaphylaxie ou

d'œdème de Quincke.

Emploi concomitant d'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur

Étant donné que le léflunomide est la molécule mère du tériflunomide, la coadministration d'APO-TERIFLUNOMIDE avec le léflunomide est contre-indiquée.

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

Changement de traitement pour APO-TERIFLUNOMIDE ou après APO-TERIFLUNOMIDE

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 APO-TERIFLUNOMIDE 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 APO-TERIFLUNOMIDE.

Pour les cas où le patient passe de tériflunomide 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 APO-TERIFLUNOMIDE après un traitement par l'alemtuzumab à moins que les avantages du traitement par APO-TERIFLUNOMIDE ne l'emportent nettement sur les risques pour le patient.

Vaccination

Deux études cliniques ont montré que les patients traités par tériflunomide développaient des réponses immunitaires appropriées lorsqu'ils recevaient des vaccins au moyen de néoantigènes inactivés (primovaccination) ou des vaccins de rappel (réexposition). On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'efficacité ou l'innocuité des vaccins vivants chez les patients traités par 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 d'APO-TERIFLUNOMIDE.

Surveillance et tests de laboratoire

- Il faut vérifier la tension artérielle avant le début du traitement par APO-TERIFLUNOMIDE et périodiquement tout au long du traitement. Il faut réguler de façon appropriée la tension artérielle durant un traitement par APO-TERIFLUNOMIDE.
- Il faut obtenir une formule sanguine complète (FSC) avant le début du traitement par APO-TERIFLUNOMIDE, 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 APO-TERIFLUNOMIDE. Surveiller les taux d'ALT au moins tous

les mois pendant au moins six mois après le début du traitement par APO-TERIFLUNOMIDE.

- Il faut obtenir un test de grossesse négatif avant le début du traitement par APO-TERIFLUNOMIDE.

Systeme nerveux

Neuropathie périphérique

Lors d'études avec témoins sous placebo, des cas de neuropathie périphérique (poly- et mononeuropathie [p. ex., syndrome du canal carpien]) ont été signalés plus souvent chez les patients traités par tériflunomide que chez les patients sous placebo. Dans les études pivots avec témoins sous placebo, l'incidence de la neuropathie périphérique confirmée par des tests de conduction nerveuse a été de 2,2 % (15 patients sur 685) dans le groupe sous tériflunomide à 14 mg, contre 0,6 % (quatre patients sur 708) dans le groupe sous placebo. Le traitement a été cessé chez deux patients qui présentaient une neuropathie périphérique confirmée alors qu'ils prenaient du 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 léflunomide.

Chez les patients âgés de plus de 60 ans, la prise concomitante de médicaments neurotoxiques et le diabète peuvent accroître le risque de neuropathie périphérique. Si un patient traité par APO-TERIFLUNOMIDE présente des symptômes compatibles avec une neuropathie périphérique, par exemple des engourdissements ou des picotements bilatéraux des mains ou des pieds, envisager l'arrêt du traitement par APO-TERIFLUNOMIDE et appliquer une procédure d'élimination accélérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)).

Fonction rénale

L'insuffisance rénale sévère n'a exercé aucun impact sur la pharmacocinétique du tériflunomide. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

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.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Risque tératogène**

Utilisation chez les femmes aptes à procréer

APO-TERIFLUNOMIDE est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou les femmes aptes

à procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable. Si la patiente devient enceinte alors qu'elle prend ce médicament, il faut l'informer du risque potentiel pour le fœtus. Si la grossesse survient durant le traitement, le médicament doit être cessé immédiatement et il faut appliquer une procédure d'élimination accélérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)). Dans ces conditions, il faut préférentiellement adresser la patiente à un obstétricien-gynécologue qui connaît la toxicité pour l'appareil reproducteur pour un examen plus approfondi et des conseils.

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur le tériflunomide chez les femmes enceintes.

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

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

Les femmes aptes à procréer ne doivent pas commencer à prendre APO-TERIFLUNOMIDE tant que toute grossesse n'a pas été écartée et tant qu'il n'a pas été confirmé qu'elles utilisent une méthode contraceptive fiable (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Avant de commencer un traitement par APO-TERIFLUNOMIDE, il faut bien renseigner la patiente au sujet du risque potentiel grave pour le fœtus (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Hépatotoxicité](#) et [Risque de tératogénicité](#)). Il faut informer la patiente que si ses règles ont le moindre retard ou si elle a une quelconque raison de soupçonner qu'elle est enceinte, elle doit en avvertir son médecin immédiatement et subir un test de grossesse; et si le test est positif, le médecin et la patiente devront discuter du risque pour le fœtus.

À l'arrêt d'APO-TERIFLUNOMIDE, toutes les femmes aptes à de procréer qui n'utilisent pas une méthode contraceptive fiable doivent subir une procédure d'élimination accélérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)). Les femmes traitées par APO-TERIFLUNOMIDE qui souhaitent devenir enceintes doivent cesser APO-TERIFLUNOMIDE et se soumettre à une procédure d'élimination accélérée, ce qui inclut une confirmation que les taux plasmatiques de tériflunomide aient diminué à au moins 0,02 mg/L. Les concentrations plasmatiques de tériflunomide inférieures à 0,02 mg/L chez l'être humain sont présumées comporter un risque minime.

APO-TERIFLUNOMIDE peut faire augmenter la concentration plasmatique des contraceptifs oraux par un facteur de 1,54. Par conséquent, il faut porter attention au type ou à la dose de contraceptifs oraux utilisés (voir [9 INTERACTIONS](#)

[MÉDICAMENTEUSES](#)).

Utilisation chez l'homme

Du tériflunomide a été détecté dans le sperme humain. Aucune étude n'a été menée chez des animaux pour évaluer le risque de toxicité foétale médié par le géniteur. Pour réduire tout risque possible, les hommes qui ne souhaitent pas concevoir un enfant et leurs partenaires de sexe féminin doivent utiliser une méthode contraceptive fiable. Les hommes qui souhaitent concevoir un enfant doivent cesser de prendre APO-TERIFLUNOMIDE et subir une procédure d'élimination accélérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Procédure d'élimination accélérée](#)) pour ramener leur taux plasmatique de tériflunomide à moins de 0,02 mg/L.

Appareil respiratoire

Une pneumopathie interstitielle, notamment une pneumonie interstitielle aiguë, a été signalée avec la prise 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 léflunomide, la molécule mère du tériflunomide. La pneumopathie interstitielle est une maladie potentiellement mortelle qui peut apparaître subitement n'importe quand durant le traitement où le tableau clinique est variable. Le risque est plus élevé chez les patients qui ont déjà souffert de pneumopathie interstitielle.

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

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

Peau

Réactions indésirables cutanées sévères

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

Si des réactions cutanées et/ou des muqueuses (stomatite ulcéreuse) sont observées et font soupçonner des réactions cutanées majeures généralisées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ou hypersensibilité médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux), il faut cesser l'administration d'APO-TERIFLUNOMIDE 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 APO-TERIFLUNOMIDE est contre-indiquée dans de tels cas (voir [2 CONTREINDICATIONS](#)).

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur le tériflunomide chez les femmes enceintes.

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

Les femmes aptes à procréer ne doivent pas commencer à prendre APO-TERIFLUNOMIDE tant que toute grossesse n'a pas été écartée et tant qu'il n'a pas été confirmé qu'elles utilisent une méthode contraceptive fiable. Avant de commencer un traitement par APO-TERIFLUNOMIDE, il faut bien renseigner les patientes au sujet du risque potentiel grave pour le fœtus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes](#)).

Programme de pharmacovigilance accrue et de surveillance active des grossesses pour le tériflunomide :

Les patientes qui deviennent enceintes ou qui pensent être enceintes pendant qu'elles prennent APO-TERIFLUNOMIDE ou dans les deux ans suivant l'arrêt du traitement par APO-TERIFLUNOMIDE doivent communiquer avec leur professionnel de la santé. Un programme de

pharmacovigilance accrue et de surveillance active des grossesses a été mis en place afin de recueillir des renseignements concernant les effets de l'exposition au tériflunomide durant la grossesse. Les médecins sont invités à inscrire les femmes enceintes concernées au programme de pharmacovigilance accrue et de surveillance active des grossesses. Les femmes enceintes concernées peuvent également s'inscrire elles-mêmes au programme de pharmacovigilance accrue et de surveillance active des grossesses en composant le 1-800-667-4708 ou le 416-401-7780 (suivre les instructions). Elles peuvent aussi consulter les renseignements et les documents éducatifs sur le programme en visitant le site Web <https://www1.apotex.com/products>.

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 Allaitement

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

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

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur le tériflunomide n'ont pas inclus de patients de plus de 65 ans Il faut utiliser comprimés de tériflunomide avec prudence chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les médecins qui choisissent de traiter des patients gériatriques doivent tenir compte du fait qu'un traitement par comprimés de 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 de l'ALT et nausées.

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

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Adulte

Essais contrôlés avec placebo

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

Tableau 1 - Réactions indésirables lors des études comparatives (survenues chez $\geq 1\%$ des patients et signalées avec le tériflunomide à 14 mg à un taux $\geq 1\%$ 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 %)

CLASSEMENT PAR SYSTÈMES ET ORGANES PRINCIPAUX Terme préféré (%)	Tériflunomide 14 mg (n = 786)	Placebo (n =806)
TROUBLES DES SYSTÈMES SANGUIN ET LYMPHATIQUE		
Neutropénie	54 (6,9 %)	13 (1,6 %)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Paresthésies	66 (8,4 %)	57 (7,1 %)
Syndrome du canal carpien	16 (2,0 %)	8 (1,0 %)
TROUBLES VASCULAIRES		
Hypertension	33 (4,2 %)	16 (2,0 %)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX		
Dyspnée	13 (1,7 %)	5 (0,6 %)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Diarrhée	113 (14,4 %)	63 (7,8 %)
Nausées	97 (12,3 %)	63 (7,8 %)
Douleur abdominale haute	44 (5,6 %)	35 (4,3 %)
Maux de dents	25 (3,2 %)	15 (1,9 %)
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS		
Alopécie	111 (14,1 %)	35 (4,3 %)
Érythème	39 (5,0 %)	27 (3,3 %)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DES TISSUS CONJONCTIFS		
Douleur musculosquelettique	28 (3,6 %)	19 (2,4 %)
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES		
Pollakiurie	16 (2,0 %)	8 (1,0 %)
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 (7,7 %)

CLASSEMENT PAR SYSTÈMES ET ORGANES PRINCIPAUX Terme préféré (%)	Tériflunomide 14 mg (n = 786)	Placebo (n = 806)
aminotransférase		
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 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 à 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 tériflunomide à 14 mg ont présenté une hypophosphatémie légère ($\geq 0,6$ mmol/L et < la limite inférieure de la normale), comparativement à 6 % des sujets sous placebo; 5 % des sujets traités par tériflunomide à 14 mg ont présenté une hypophosphatémie modérée ($\geq 0,3$ mmol/L et < 0,6 mmol/L), comparativement à 1 % des sujets sous placebo. Aucun sujet sous tériflunomide à 14 mg n'a présenté un taux de phosphore sérique < 0,3 mmol/L.

Le changement moyen du taux de phosphore inorganique au fil du temps par rapport aux valeurs de départ a témoigné d'un effet du tériflunomide comparativement au placebo. La baisse du phosphore inorganique dans les groupes sous tériflunomide s'est manifestée dès la semaine 2. Avec le tériflunomide, le taux de phosphore inorganique moyen a diminué constamment au cours des six à 12 premières semaines et s'est stabilisé par la suite jusqu'à la fin de l'étude. À la semaine 12, les changements moyens des taux de phosphore inorganique par rapport aux valeurs de départ étaient de -0,01 mmol/L et de -0,14 mmol/L avec le placebo et le tériflunomide à 14 mg, respectivement.

Alopécie

L'alopécie a été signalée sous forme de raréfaction des cheveux, de baisse de la densité pileuse, de perte de cheveux, associées ou non avec un changement de la texture capillaire, chez 14,6 % des patients traités par tériflunomide à 14 mg, contre 4,5 % des patients sous placebo. La plupart des cas ont été décrits comme une manifestation diffuse ou généralisée affectant le cuir chevelu (aucune perte de tous les cheveux n'a été signalée) et sont survenus le plus souvent au cours des six premiers mois; la situation est rentrée dans l'ordre chez 100 patients sur 115 (87 %) traités par tériflunomide à 14 mg. La plupart des cas sont rentrés dans l'ordre en cours de traitement. Les abandons en raison de l'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 avec placebo (TSPO) 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 tériflunomide concordent généralement avec ceux qui ont été signalés durant les essais contrôlés avec placebo d'une durée de 2 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Essais contrôlés avec placebo](#)).

Population pédiatrique

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

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

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

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

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

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

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

8.4 Résultats anormaux de laboratoire : Hématologique, Chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Lors des études comparatives, une numération des neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$ a été observée chez 16 % des patients traités par 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 de tériflunomide :

Réactions d'hypersensibilité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Hypersensibilité](#)). Réactions immédiates ou retardées, dont certaines ont été sévères (p. ex., anaphylaxie et œdème de Quincke)

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

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

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

- Maladie pulmonaire interstitielle
- Hypertension pulmonaire

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

Stomatite (p. ex., aphtheuse ou ulcéreuse)

- Pancréatite chez les patients adultes et enfant
- Colite

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

Troubles hépatiques

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

La prudence s'impose si APO-TERIFLUNOMIDE est utilisé en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques, vu le risque d'effets toxiques additifs pour le foie, ainsi qu'en

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

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Effets potentiels d'autres médicaments sur APO-TERIFLUNOMIDE

Selon des études *in vitro*, le tériflunomide est un substrat du transporteur d'efflux de la BCRP. Les inhibiteurs de la BCRP (comme la cyclosporine, l'eltrombopag, le géfitinib) peuvent augmenter l'exposition au tériflunomide.

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

Effets potentiels du tériflunomide sur d'autres médicaments

Les médicaments mentionnés dans le tableau ci-dessous sont basés sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament confirmées ou potentielles

Appellation	Réf	Effet	Commentaire clinique
Substrats de la CYP2C8	EC	Augmentation de la concentration de médicament	On a noté une augmentation de la C _{max} et de l'ASC moyennes du répaglinide (par un facteur de 1,64 et de 2,28, respectivement) après des doses répétées de tériflunomide et une dose simple de 0,25 mg de répaglinide, ce qui suggère que le tériflunomide est un inhibiteur de la CYP2C8 <i>in vivo</i> . L'interaction pourrait être plus importante avec la dose

Appellation	Réf	Effet	Commentaire clinique
			recommandée de répaglinide. Par conséquent, on recommande la surveillance des patients qui utilisent concomitamment des médicaments métabolisés par la CYP2C8, comme le répaglinide, le paclitaxel, la pioglitazone ou la rosiglitazone puisqu'ils pourraient être soumis à une exposition plus élevée.
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 de 1,54, respectivement) et de la C_{max} et de l'ASC_{0-24} du lévonorgestrel (par un facteur de 1,33 et de 1,41, respectivement) après des doses répétées de tériflunomide.</p> <p>Si on ne s'attend pas à ce que cette interaction du tériflunomide exerce un impact négatif sur l'efficacité des contraceptifs oraux, il faut néanmoins choisir avec circonspection le type ou la dose de contraceptifs oraux utilisés en association avec le tériflunomide.</p>
Substrats de la CYP1A2	EC	Diminution de la concentration de médicament	<p>Des doses répétées de tériflunomide ont diminué la C_{max} et l'ASC moyennes de la caféine (substrat de la CYP1A2) de 18 % et de 55 %, respectivement, suggérant que le tériflunomide <i>in vivo</i> est un faible inducteur de la CYP1A2.</p> <p>Par conséquent, les médicaments métabolisés par la CYP1A2 (comme la duloxétine, la théophylline et la tizanidine) doivent être utilisés avec prudence durant un traitement par tériflunomide, puisqu'il pourrait entraîner une baisse de leur efficacité.</p>

Appellation	Réf	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	EC	Baisse du RIN	Une baisse de 25 % du pic de ratio international normalisé (RIN) a été observée lorsque le tériflunomide a été coadministré avec de la warfarine comparativement à la warfarine seule. Par conséquent, lorsque la warfarine est coadministrée avec le tériflunomide, il faut exercer un suivi étroit du RIN.
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 de 1,54, respectivement), après des doses répétées de tériflunomide, ce qui suggère 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.
Substrats de la BCRP et/ou des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3	EC		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 impact apparent de cette augmentation de l'exposition à la rosuvastatine plasmatique sur l'activité de l'HMG-

Appellation	Réf	Effet	Commentaire clinique
			<p>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 : E = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

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-tests 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 dihydro-orotate déshydrogénase (DHO-DH) 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 comparative de QT complète effectuée 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 tériflunomide ont développé des réponses immunitaires appropriées à l'endroit d'un vaccin contre la grippe saisonnière. Les patients sont arrivés à des titres d'anticorps post-vaccination témoignant d'une séroprotection. En outre, l'immunogénicité d'un vaccin antirabique a été évaluée dans une étude comparative chez des volontaires en bonne santé. Cette étude a révélé que même si les taux d'anticorps (titres moyens 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 avec 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 tériflunomide.

Effets sur le nombre de cellules immunitaires dans le sang

Lors d'études comparatives avec témoins sous 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 comparatives, des baisses moyennes des taux d'acide urique sérique allant de 20 % à 30 % ont été observées chez les patients traités par 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 ont été jugés en lien avec 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. Le rapport d'accumulation estimé d'après les ASC est d'environ 30 après des doses répétées de 14 mg.

Absorption

Le temps médian d'atteinte des concentrations plasmatiques maximum est d'une à quatre heures après l'administration de la dose orale de tériflunomide. Les aliments n'exercent aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du tériflunomide.

Distribution

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

Métabolisme

Le tériflunomide est modérément métabolisé et il s'agit de la principale fraction circulante détectée dans le plasma. La principale voie de biotransformation en métabolites mineurs du tériflunomide est l'hydrolyse, avec l'oxydation comme voie mineure. Les voies 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 s'élimine lentement du plasma. Sans procédure d'élimination accélérée, il faut en moyenne huit mois pour atteindre des taux plasmatiques inférieurs à 0,02 mg/L. Toutefois, compte tenu de la variabilité interindividuelle de l'élimination du médicament, il faut parfois jusqu'à deux ans. Une procédure d'élimination accélérée peut être appliquée à n'importe quel moment après l'arrêt d'APO-TERIFLUNOMIDE (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 APO-TERIFLUNOMIDE.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

La sécurité et l'efficacité de tériflunomide n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques et APO-TERIFLUNOMIDE n'est pas recommandé chez cette population de patients. Dans un essai clinique incluant des enfants âgés de 10 à 17 ans, la pancréatite a été rapportée plus fréquemment chez les patients ayant reçu le tériflunomide que chez ceux ayant reçu le placebo (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique](#) ; [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, population pédiatrique](#))

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

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' ASC_{0-24} 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 traités par 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 APO-TERIFLUNOMIDE 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 exercé un impact limité sur la pharmacocinétique d'APO-TERIFLUNOMIDE ($\leq 35\%$ d'augmentation de l'ASC₀₋₂₄ moyenne à l'état d'équilibre).

- **Insuffisance hépatique**

L'insuffisance hépatique légère ou modérée n'a exercé aucun impact sur la pharmacocinétique du tériflunomide. Par conséquent, on n'envisage aucun ajustement posologique 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](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

- **Insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale sévère n'a exercé aucun impact 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, Fonction rénale](#)). 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 initial était de 1,7; leur maladie était apparue en moyenne 2 mois plus tôt. Le paramètre principal était le délai d'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 retombées d'un traitement précoce par APO-TERIFLUNOMIDE sur l'évolution à long terme de la maladie au sein de cette population sont indéterminées. Sur les plans quantitatif et qualitatif, les effets indésirables observés dans cette étude étaient semblables aux effets indésirables signalés lors d'essais cliniques menés chez des patients atteints de SP

rémittente plus avancée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

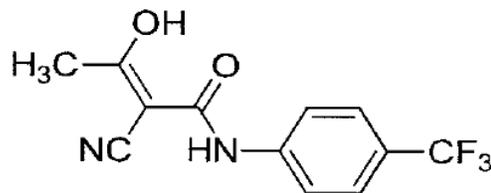
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Tériflunomide

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

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



Formule de structure :

Propriétés physico-chimiques : poudre blanche à presque blanche, peu soluble dans l'acétone, légèrement soluble dans le polyéthylène glycol et l'éthanol, très légèrement soluble dans l'isopropanol et pratiquement insoluble dans l'eau.

14 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité du tériflunomide a été établie dans deux études de phase III contrôlées par placebo menées chez des patients atteints de SP rémittente.

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement des patients atteints de sclérose en plaques rémittente

ÉTUDE 1

TESPO : L'essai Tériflunomide Sclérose en Plaque Orale a été menée à double insu avec placebo et visait à évaluer des doses unquotidiennes de tériflunomide de 7 mg et 14 mg, principalement chez des patients souffrant de sclérose en plaques (SP) rémittente sur une période de 108 semaines.

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 4 – Sommaire des caractéristiques démographiques des patients de l'étude TSPO

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude randomisés (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
TSPO	Randomisée, à double insu, avec témoins sous 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 $\leq 5,5$ à l'échelle EDSS (pour Expanded Disability Status Scale). 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'IRM a été effectué au moment de la sélection puis aux semaines 24, 48, 72 et 108.

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

Résultats de l'étude

La FAP a significativement diminué chez les patients traités par 14 mg de tériflunomide comparativement aux patients sous placebo (FAP : 0,369; $p = 0,0005$ dans le groupe sous tériflunomide 14 mg) ([Tableau 5](#))

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

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

Les résultats de cette étude sont présentés au [Tableau 5](#) et à la [Figure 1](#).

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

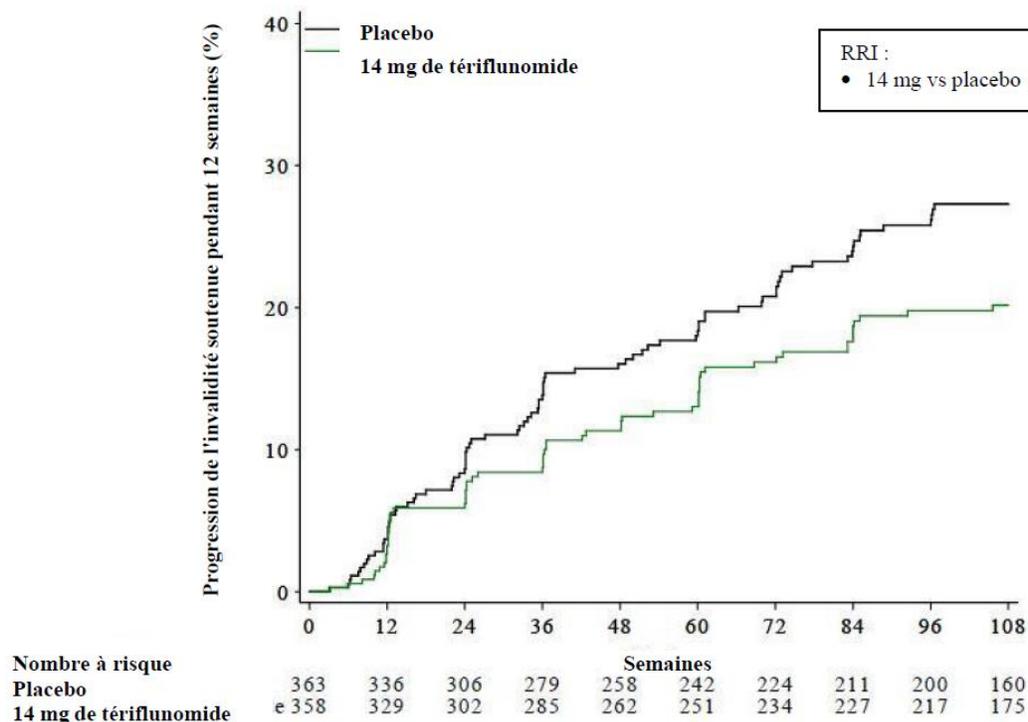
	Tériflunomide à 14 mg n = 358	Placebo N = 363
Paramètres cliniques		
Fréquence annualisée des poussées (paramètre principal)	0,369 ($p = 0,0005$)	0,539
Réduction du risque relatif	31,5 %	
Pourcentage de progression de l'invalidité à la semaine 108 ¹	20,2 %	27,3 %
Rapport des risques instantanés	0,70	
Réduction du risque relatif	30 %	
Pourcentage de patients demeurés exempts de poussées à la semaine 108 ¹	56,5 %	45,6 %
Paramètres à l'IRM		

	Térlflunomide à 14 mg n = 358	Placebo N = 363
Changement médian du volume total des lésions ² (mL) à la semaine 108 vs départ	0,345	1,127
Changement en pourcentage vs placebo	69 %	
Nombre moyen de lésions prenant le Gd en T1 par examen	0,261	1,331
Réduction relative	80 %	

¹ Valeurs dérivées d'estimations de Kaplan-Meier

² Volume total des lésions : somme du volume des lésions en T2 et des lésions hypo-intenses en T1, en mL

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



ÉTUDE 2

TOWER L'efficacité de térlflunomide a été démontrée lors de l'étude 2 (TOWER, pour Teriflunomide Oral in People With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis), une étude à double insu, avec témoins sous placebo, qui a évalué des doses unquotidiennes de térlflunomide à 7 mg et 14 mg chez des patients souffrant de sclérose en plaques (SP) rémittente, avec une durée moyenne des traitements d'environ 18 mois.

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 6 – Sommaire des caractéristiques démographiques des patients de l'étude TOWER

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

Tous les patients présentaient un diagnostic confirmé de SP et une évolution clinique ponctuée de poussées, avec ou sans progression, et avaient 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 a été la fréquence annualisée des poussées (FAP). L'objectif secondaire clé était d'évaluer l'effet de deux doses de tériflunomide comparées au placebo sur la progression de l'invalidité.

En tout, 1 169 patients ont été randomisés de façon à recevoir 7 mg (n = 408) ou 14 mg (n = 372) de tériflunomide ou un placebo (n = 389). L'âge médian était de 38 ans et la population de l'étude était principalement de race blanche (82,1 %) et asiatique/orientale (14,5 %). Le temps médian écoulé depuis le diagnostic de SP était de 6,25 ans, une majorité des patients souffraient de SP rémittente (97,5 %) et le nombre médian de poussées au cours de l'année écoulée était de 1,0. Le score EDSS médian au départ était de 2,50.

Résultats de l'étude

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

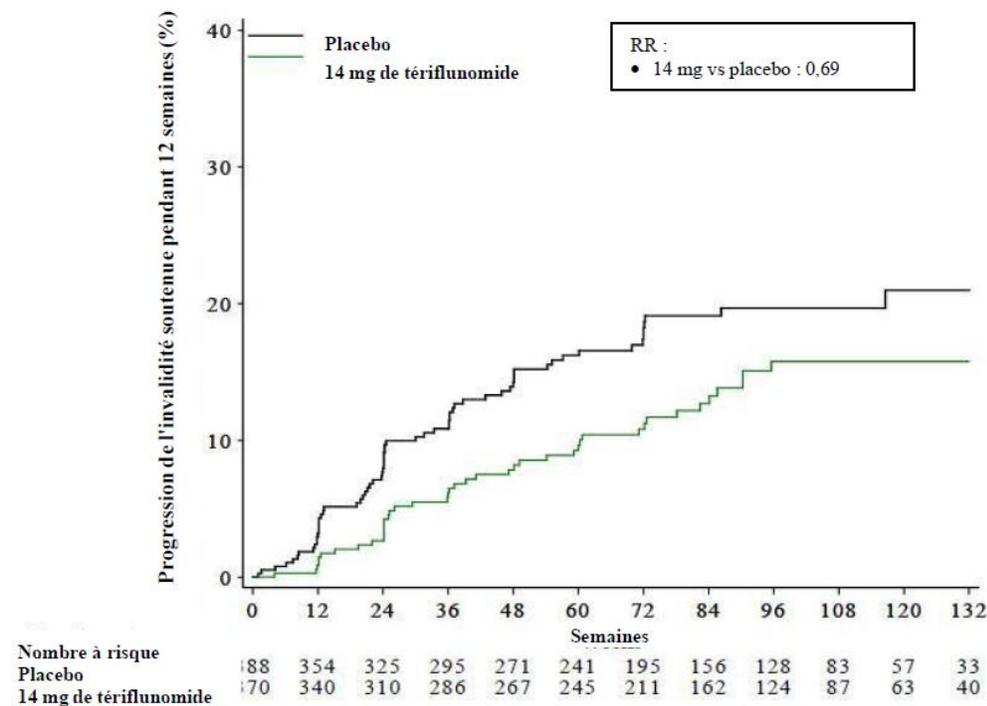
Le risque de progression de l'invalidité soutenue pendant 12 semaines (mesurée par une augmentation d'au moins un point du score EDSS de départ $\leq 5,5$ ou une augmentation de 0,5 point pour les sujets dont le score EDSS au départ était $> 5,5$) a diminué significativement uniquement dans le groupe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

Tableau 7 – Résultats clinique de l'étude TOWER

	Tériflunomide 14 mg n = 370	Placebo n = 388
Paramètres cliniques		
Fréquence annualisée des poussées (paramètre principal)	0,319 ($p = 0,0001$)	0,501
Réduction du risque relatif	36,3 %	
Pourcentage de patients demeurés exempts de poussées à la semaine 108 ¹	57,1 %	46,8 %
Pourcentage de progression de l'invalidité à la semaine 108 ¹	15,8 %	19,7 %
Rapport des risques instantanés Réduction du risque relatif	0,69 31 %	

¹ Valeurs dérivées d'estimations de Kaplan-Meier

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



14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu, à deux traitements, avec permutation et à deux périodes portant sur les comprimés APO-Teriflunomide à 14 mg (Apotex Inc.) et les comprimés Aubagio^{MD} à 14 mg (Genzyme Canada, une division de sanofi-aventis Canada Inc.) a été menée chez 34 sujets masculins adultes, en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 33 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Tériflunomide (1 x 14 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 % (%)
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	101 525,2 102 147,1 (10,8)	102 997,8 103 638,8 (11,1)	98,6	96,9-100,3

Tériflunomide (1 x 14 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
C _{max} (ng/mL)	2 114,3 2 143,7 (15,6)	2 243,8 2 272,3 (16,1)	94,2	90,6-98,0
T _{max} ³ (h)	2,11 (67,6)	1,87 (73,9)		
¹ APO-Teriflunomide (tériflunomide) en comprimés à 14 mg (Apotex Inc.). ² Aubagio ^{MD} (tériflunomide) en comprimés à 14 mg (Genzyme Canada, une division de sanofi-aventis Canada Inc.). ³ Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. En raison de la longue demi-vie d'élimination du tériflunomide, on n'a pas pu calculer avec exactitude l'ASC _i et la T _{1/2} à partir des données tirées de cette étude.				

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

La 4-trifluorométhylaniline (4-TFMA), un métabolite mineur du 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 menés 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 menés 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'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 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 capacité reproductive, 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 fœtal moyen par portée était légèrement moindre. 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 rejets a été de 1,0 mg/kg/jour.

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

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. AUBAGIO^{MD} (Comprimés de tériflunomide, 14 mg), numéro de contrôle : 270681, Monographie du produit, Sanofi Genzyme, une division de Sanofi-Aventis Canada Inc., (23 juin 2023)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr APO-TERIFLUNOMIDE

Comprimés de tériflunomide

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

Mises en garde et précautions importantes

PROBLÈME DE FOIE

APO-TERIFLUNOMIDE 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 APO-TERIFLUNOMIDE. Le risque d'anomalies hépatiques graves peut augmenter si vous prenez APO-TERIFLUNOMIDE alors que vous souffrez déjà de maladie du foie ou si vous prenez d'autres médicaments qui affectent le foie.

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

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

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 APO-TERIFLUNOMIDE si vous êtes enceinte. S'il est utilisé pendant la grossesse, APO-TERIFLUNOMIDE peut entraîner d'importantes anomalies congénitales, voire la mort du bébé. La grossesse est à éviter au moyen de méthodes contraceptives efficaces lorsqu'un homme ou une femme reçoit un traitement par APO-TERIFLUNOMIDE. Continuez la contraception pendant deux ans après avoir cessé de prendre APO-TERIFLUNOMIDE afin que vos taux sanguins soient suffisamment bas. Votre professionnel de la santé peut vous prescrire un médicament pour aider à réduire vos taux sanguins d'APO-TERIFLUNOMIDE plus rapidement. Votre professionnel de la santé peut vous informer du moment à partir duquel il est sécuritaire de devenir enceinte, ou

de concevoir un enfant si vous êtes un homme.

Si vous êtes **une femme** apte à procréer, vous devez subir un test de grossesse avant de commencer à prendre APO-TERIFLUNOMIDE. 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 APO-TERIFLUNOMIDE ou dans les deux ans qui suivent son arrêt, informez votre professionnel de la santé immédiatement.

Pour quoi APO-TERIFLUNOMIDE est-il utilisé?

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

Comment APO-TERIFLUNOMIDE agit-il?

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

Quels sont les ingrédients dans APO-TERIFLUNOMIDE?

Ingrédients médicinaux : Tériflunomide

Ingrédients non médicinaux : Alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, laque d'aluminium contenant de l'indigotine à 12-14 % (BLEU#2), méglumine, monohydrate de lactose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, et talc.

APO-TERIFLUNOMIDE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimé : 14 mg

Ne prenez pas APO-TERIFLUNOMIDE si :

- vous êtes allergique au tériflunomide, 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 être enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous êtes une femme apte à procréer qui n'utilise pas de méthode contraceptive fiable;
- vous êtes apte à 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 causés par d'autres facteurs qui affectent le système immunitaire, par exemple :
 - syndrome d'immunodéficience ou sida;
 - dysfonction médullaire ou transplantation;
 - traitements qui suppriment le système immunitaire tels que :
 - médicaments contre le cancer;
 - autres médicaments pour traiter la SP.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-TERIFLUNOMIDE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous 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 rénaux;
- vous avez ou avez déjà eu la tuberculose;
- vous souffrez de diabète;
- vous êtes âgé de plus de 60 ans;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter; vous et votre professionnel de la santé devez décider si vous prendrez APO-TERIFLUNOMIDE ou si vous allaiterez; vous ne devez pas 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; APO-TERIFLUNOMIDE contient du lactose;
- vous allez recevoir un vaccin; vous ne devez pas recevoir de « vaccins vivants atténués » pendant votre traitement par APO-TERIFLUNOMIDE; vérifiez auprès de votre professionnel de la santé avant de recevoir le moindre vaccin durant votre traitement ou après avoir cessé votre traitement par APO-TERIFLUNOMIDE.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse : APO-TERIFLUNOMIDE peut causer du tort à un bébé à naître. Avant le début de votre traitement par APO-TERIFLUNOMIDE, votre professionnel de la santé vous fera passer un test de grossesse pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez utiliser une méthode de contraception fiable pendant que vous prenez APO-TERIFLUNOMIDE. Ne tombez pas enceinte pendant le traitement.

Programme de pharmacovigilance accrue et de surveillance active des grossesses pour le tériflunomide : Si vous devenez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant que vous prenez APO-TERIFLUNOMIDE, ou si vous devenez enceinte dans les deux ans suivant l'arrêt d'APO-TERIFLUNOMIDE, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé sans tarder. Un programme de pharmacovigilance accrue et de surveillance active des grossesses pour le tériflunomide a été mis en place afin de recueillir des renseignements concernant les effets de l'exposition au tériflunomide durant la grossesse. Votre professionnel de la santé peut vous inscrire au programme de pharmacovigilance accrue et de surveillance active des grossesses. Vous pouvez également vous inscrire vous-même au programme de pharmacovigilance accrue et de surveillance active des grossesses en composant le 1-800-667-4708 ou le 416-401-7780 (suivre les instructions). Vous pouvez trouver des renseignements et des documents éducatifs sur le programme en visitant le site Web <https://www1.apotex.com/products>.

Utilisation chez les hommes : Si votre partenaire peut tomber enceinte, assurez-vous d'utiliser une forme fiable de contrôle des naissances lorsque vous prenez l'APO-TERIFLUNOMIDE. Si vous souhaitez devenir père d'un enfant ou faire un don de sperme, parlez à votre professionnel de santé de l'arrêt de votre traitement.

Analyses de sang et examens : Votre professionnel de la santé doit effectuer des analyses sanguines et des examens avant que vous commenciez à prendre APO-TERIFLUNOMIDE 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.

APO-TERIFLUNOMIDE 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 APO-TERIFLUNOMIDE. 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, APO-TERIFLUNOMIDE 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.

APO-TERIFLUNOMIDE 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 qu'un syndrome de Stevens-Johnson, une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et une hypersensibilité médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS).

Pour en savoir plus sur ceux-ci 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 APO-TERIFLUNOMIDE, 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 qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-TERIFLUNOMIDE :

- 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 êtes incertain;**
- 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 (pour l'asthme); cimétidine (pour l'acidité gastrique); tizanidine (myorelaxant);
- alcool; évitez de boire de l'alcool pendant que vous prenez APO-TERIFLUNOMIDE puisqu'il peut nuire au foie;
- autres médicaments pouvant être nocifs pour le foie.

Comment prendre APO-TERIFLUNOMIDE :

- Suivez attentivement les directives de votre professionnel de la santé. N'excédez pas la dose recommandée.

- Prenez APO-TERIFLUNOMIDE par voie orale (par la bouche) avec ou sans aliments.
- Ne cessez pas de prendre APO-TERIFLUNOMIDE sans en parler préalablement avec votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Un comprimé par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-TERIFLUNOMIDE, 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 omettez 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 l'usage d'APO-TERIFLUNOMIDE?

Lorsque vous prenez APO-TERIFLUNOMIDE vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec 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	
FRÉQUENT			
Baisse du taux de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux.		✓	
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 des yeux, urines foncées et selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.			✓
PEU FRÉQUENT			
Baisse du taux de plaquettes : ecchymoses ou saignements plus longs que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse.		✓	
Problèmes cardiaques graves : pression ou serrement douloureux entre les omoplates, dans la poitrine, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de vertige, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de s'évanouir et battements de cœur pouvant être irréguliers. Des décès dus à des problèmes cardiaques sont survenus chez des patients traités par APO-TERIFLUNOMIDE.			✓
Neuropathie périphérique/ syndrome du canal carpien : engourdissement ou		✓	

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	
picotements au niveau des mains ou des 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			✓

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	
desquamation qui peuvent commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux ou des parties génitales et s'étendre à d'autres parties du corps, peau ou yeux jaunes, 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.

Entreposage :

Conservez APO-TERIFLUNOMIDE entre 15 °C et 30 °C.

Dans le cas des emballages alvéolés, ne retirez le comprimé que lorsque vous êtes prêt à le prendre.

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

Pour en savoir plus sur APO-TERIFLUNOMIDE :

- Communiquez 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 sur le médicament pour le patient. 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 (<http://www.apotex.ca/produits>) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 04 janvier 2024