

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Teriflunomide EG 14 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 14 mg de tériflunomide.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé contient 48 mg de lactose monohydraté (correspondant à 45 mg de lactose anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé pelliculé rond, de couleur bleu clair, avec barre de cassure, présentant un diamètre d'environ 7 mm.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Teriflunomide EG est indiqué dans le traitement des patients adultes et des patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes rémittentes de sclérose en plaques (SEP) (voir la rubrique 5.1, qui contient des informations importantes sur la population pour laquelle l'efficacité a été établie).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes

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

Population pédiatrique (10 ans et plus)

Chez les patients pédiatriques (âgés de 10 ans et plus), la posologie recommandée dépend du poids corporel :

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

Chez les patients pédiatriques ayant un poids corporel ≤ 40 kg, le comprimé pelliculé de Teriflunomide EG avec barre de cassure peut être divisé en deux doses égales, afin de fournir une dose précise de 7 mg ou afin de faciliter la prise.

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

Les comprimés pelliculés peuvent être pris avec ou sans aliments.

Populations particulières

Population âgée

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, Teriflunomide EG doit être utilisé avec prudence en raison de données insuffisantes sur la sécurité et l'efficacité dans cette population.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère et qui ne sont pas dialysés.

Les patients insuffisants rénaux sévères dialysés n'ont pas été évalués. Le tériflunomide est contre-indiqué dans cette population (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Le tériflunomide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique (moins de 10 ans)

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

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés sont à prendre par voie orale. Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau.

Si nécessaire, le comprimé pelliculé avec barre de cassure peut être divisé en deux doses égales, afin de fournir une dose précise ou de faciliter la prise.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C selon la classification de Child-Pugh).

Femmes enceintes ou femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception fiable pendant le traitement par tériflunomide ainsi qu'après le traitement, tant que la concentration plasmatique du tériflunomide reste supérieure à 0,02 mg/L (voir rubrique 4.6). Toute grossesse doit être exclue avant de débiter le traitement (voir rubrique 4.6).

Allaitement (voir rubrique 4.6).

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

Patients atteints d'insuffisance médullaire ou d'anémie, de leucopénie, de neutropénie ou de thrombopénie significative.

Patients atteints d'une infection active sévère non résolue (voir rubrique 4.4).

Patients insuffisants rénaux sévères dialysés, car l'expérience clinique est insuffisante pour cette population.

Patients présentant une hypoprotéinémie sévère, par exemple en cas de syndrome néphrotique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance

Avant le traitement

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

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

Pendant le traitement

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

- Pression artérielle
 - ☐ Contrôle périodique
- Alanine aminotransférase/transaminase glutamique pyruvique sérique (ALAT/SGPT)
 - ☐ Les enzymes hépatiques doivent être dosées au moins toutes les quatre semaines pendant les 6 premiers mois de traitement, et régulièrement par la suite.
 - ☐ Envisager des dosages supplémentaires lorsque le tériflunomide est prescrit à des patients présentant des troubles hépatiques préexistants ou lorsqu'il est prescrit avec des médicaments concomitants potentiellement hépatotoxiques, ou en fonction de l'apparition de signes et symptômes cliniques tels que nausées inexplicables, vomissements, douleur abdominale, fatigue, anorexie, ictère et/ou urines foncées. Les enzymes hépatiques doivent être dosées toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement, puis au moins toutes les 8 semaines par la suite pendant au moins 2 ans après l'instauration du traitement.
 - ☐ En présence d'une augmentation des ALAT (SGPT) entre 2 et 3 fois la limite supérieure de la normale, le dosage doit être effectué chaque semaine.
- ☐ Une formule sanguine complète doit être réalisée en fonction des signes cliniques et symptômes (par exemple infections) apparaissant pendant le traitement.

Procédure d'élimination accélérée

Le tériflunomide est éliminé lentement du plasma. En l'absence de procédure d'élimination accélérée, un délai moyen de 8 mois est nécessaire pour atteindre une concentration plasmatique inférieure à 0,02 mg/L; cependant chez certains patients, en raison de la variation individuelle, le processus de clairance de la substance peut prendre jusqu'à 2 ans. Une procédure d'élimination accélérée peut être mise en place à tout moment après l'arrêt du traitement par le tériflunomide (voir les rubriques 4.6 et 5.2 pour les détails de la procédure).

Effets hépatiques

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

Des cas d'atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse (DILI) ont été observées au cours du traitement par tériflunomide, mettant parfois en jeu le pronostic vital. La plupart des cas de DILI sont apparus plusieurs semaines ou plusieurs mois après l'instauration du traitement par tériflunomide, mais ces atteintes peuvent aussi survenir après une utilisation prolongée.

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

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

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

Hypoprotéinémie

Le tériflunomide se liant fortement aux protéines et la liaison étant influencée par les concentrations d'albumine, les concentrations plasmatiques du tériflunomide libre devraient augmenter chez les patients atteints d'hypoprotéinémie, par exemple en cas de syndrome néphrotique. Le tériflunomide ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'hypoprotéinémie sévère.

Pression artérielle

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

Infections

L'instauration du traitement par le tériflunomide doit être retardée chez les patients atteints d'une infection active sévère, tant que celle-ci n'est pas résolue.

Dans des études contrôlées par placebo, aucune augmentation du nombre d'infections graves n'a été observée avec le tériflunomide (voir rubrique 4.8).

Des cas d'infections à herpès-virus, y compris l'herpès buccal et le zona, ont été rapportés avec le tériflunomide (voir rubrique 4.8), certains d'entre eux étant graves, y compris la méningoencéphalite herpétique et l'herpès disséminé. Ils peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Compte tenu de l'effet immunomodulateur du tériflunomide, en cas d'infection grave il convient d'envisager une interruption du traitement et le rapport bénéfice risque doit être réévalué avant toute reprise du traitement. En raison de la longue demi-vie du tériflunomide, une procédure d'élimination accélérée par administration de colestyramine ou de charbon actif peut être envisagée.

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

La sécurité du tériflunomide chez des personnes porteuses d'une infection latente par la tuberculose est inconnue, car le dépistage de la tuberculose n'a pas été systématiquement réalisé dans le cadre des études cliniques. Les patients ayant obtenu un résultat positif lors du dépistage de la tuberculose doivent recevoir un traitement médical approprié avant l'instauration du traitement.

Réactions respiratoires

Un cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ainsi que des cas d'hypertension pulmonaire ont été rapportés en lien avec le tériflunomide après la mise sur le marché.

Le risque peut être plus élevé chez les patients avec des antécédents de PID.

Une PID peut survenir à tout moment pendant le traitement, avec un tableau clinique variable.

Une PID peut avoir une issue fatale. L'apparition ou l'aggravation de symptômes pulmonaires, tels que toux persistante et dyspnée, peuvent justifier l'arrêt du traitement et la réalisation d'examens complémentaires, si nécessaire. Si l'arrêt du médicament est nécessaire, une procédure d'élimination accélérée doit être envisagée.

Effets hématologiques

Une diminution moyenne du nombre des globules blancs (GB), inférieure à 15 % par rapport aux valeurs initiales, a été observée (voir rubrique 4.8). Par mesure de précaution, il conviendra de disposer d'une numération formule sanguine complète récente, avec numération leucocytaire différentielle et numération plaquettaire, avant d'instaurer un traitement ; par ailleurs, une numération formule sanguine complète doit être réalisée au cours du traitement en fonction des signes et symptômes cliniques (par exemple infections).

Le risque de trouble hématologique est accru chez les patients présentant une anémie, une leucopénie et/ou une thrombopénie pré-existante, ainsi que chez ceux atteints d'une insuffisance médullaire ou à

risque d'aplasie médullaire. En présence de tels effets, il convient d'envisager la procédure d'élimination accélérée (voir ci-dessus) visant à réduire les concentrations plasmatiques de tériflunomide.

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

Réactions cutanées

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

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

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

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique ont été observés chez les patients traités par tériflunomide (voir rubrique 4.8). L'état de la plupart des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement par tériflunomide. Cependant, une grande variabilité a été observée entre les patients en termes d'évolution ; pour certains patients, la neuropathie a été résolutive et pour d'autres, des symptômes ont persisté. Si un patient sous tériflunomide développe une neuropathie périphérique confirmée, il faut envisager l'arrêt du traitement par tériflunomide et l'instauration d'une procédure d'élimination accélérée.

Vaccination

Deux études cliniques ont montré la sécurité et l'efficacité de la vaccination par néoantigènes inactivés (première vaccination), ou antigène de rappel (réexposition) lors d'un traitement par tériflunomide. L'utilisation de vaccins vivants atténués peut entraîner un risque d'infections et doit par conséquent être évitée.

Traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

Le léflunomide étant la substance mère du tériflunomide, il est déconseillé d'administrer ces deux médicaments simultanément.

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

Changement de traitement (transition depuis/vers le tériflunomide)

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

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

Compte tenu de la demi-vie du fingolimod, une fenêtre thérapeutique de 6 semaines est nécessaire afin d'assurer l'élimination du produit. Un délai de 1 à 2 mois est requis pour permettre aux lymphocytes de revenir à un taux normal après l'arrêt du fingolimod. L'instauration du traitement par tériflunomide pendant cet intervalle entraînerait une exposition concomitante au fingolimod. La prudence est de rigueur en raison d'un possible effet additif sur le système immunitaire.

Chez les patients atteints de SEP, après une administration répétée de doses de 14 mg, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2z}$) médiane était d'environ 19 jours. En cas d'arrêt du traitement par tériflunomide, l'instauration d'un autre traitement dans un intervalle d'environ 3,5 mois (soit 5 demi-vies, bien que ce délai puisse être plus long chez certains patients) entraînerait une exposition concomitante au tériflunomide. La prudence est de rigueur en raison d'un possible effet additif sur le système immunitaire.

Interférence avec le dosage du calcium ionisé

Sous traitement avec léflunomide et/ou tériflunomide (le métabolite actif du léflunomide), le dosage du calcium ionisé peut être faussement diminué selon le type d'appareil utilisé pour mesurer le calcium (p. ex. appareil analysant les gaz du sang). Par conséquent la validité des diminutions observées des taux de calcium ionisé doit être remise en question chez les patients traités par léflunomide ou tériflunomide. En cas de doute, il est recommandé de doser le calcium sérique total ajusté à l'albumine.

Population pédiatrique

Pancréatite

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

Excipients

Les comprimés de Teriflunomide EG contiennent du lactose et du sodium.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques d'autres substances avec le tériflunomide

La voie de biotransformation principale du tériflunomide est l'hydrolyse, l'oxydation constituant une voie secondaire.

Inducteurs puissants des cytochromes P450 (CYP) et des protéines de transport

L'administration concomitante de doses répétées (600 mg une fois par jour pendant 22 jours) de rifampicine (un inducteur des CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), ainsi que d'un inducteur des transporteurs d'efflux P-glycoprotéine [P-gp] et protéine de résistance du cancer du sein [BCRP], avec du tériflunomide (70 mg en dose unique) a entraîné une baisse d'environ 40 % de l'exposition au

tériflunomide. La rifampicine et d'autres inducteurs puissants connus des CYP et des transporteurs, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis, doivent être utilisés avec prudence pendant le traitement par le tériflunomide.

Colestyramine ou charbon actif

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

Interactions pharmacocinétiques du tériflunomide avec d'autres substances

Effet du tériflunomide sur le substrat de CYP2C8: répaglinide

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

Effet du tériflunomide sur les contraceptifs oraux: 0,03 mg d'éthinylestradiol et 0,15 mg de lévonorgestrel

Une augmentation de la $C_{\max}$ moyenne et de l'ASC₀₋₂₄ (multiplication par 1,58 et 1,54, respectivement) de l'éthinylestradiol, ainsi qu'une augmentation de la $C_{\max}$ moyenne et de l'ASC₀₋₂₄ (multiplication par 1,33 et 1,41, respectivement) du lévonorgestrel, ont été observées après l'administration de doses répétées de tériflunomide. Bien que cette interaction avec le tériflunomide ne soit pas supposée réduire l'efficacité des contraceptifs oraux, il convient d'en tenir compte lors du choix ou de l'adaptation d'un traitement par contraceptif oral utilisé en association avec le tériflunomide.

Effet du tériflunomide sur le substrat de CYP1A2: caféine

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

Effet du tériflunomide sur la warfarine

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

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

La $C_{\max}$ moyenne et l'ASC du céfaclor ont augmenté (multiplication par 1,43 et 1,54, respectivement) après l'administration de doses répétées de tériflunomide, suggérant que le tériflunomide inhibe l'OAT3 *in vivo*. Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante du tériflunomide avec des substrats de l'OAT3, tels que le céfaclor, la benzylpénicilline, la ciprofloxacine, l'indométacine, le kétoprofène, le furosémide, la cimétidine, le méthotrexate et la zidovudine.

Effet du tériflunomide sur la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein) et/ou sur les substrats des polypeptides transporteurs d'anions organiques B1 et B3 (OATP1B1/B3)

La $C_{\max}$ moyenne et l'ASC de la rosuvastatine ont augmenté (multiplication par 2,65 et 2,51, respectivement) après l'administration de doses répétées de tériflunomide. Cette augmentation de l'exposition plasmatique rosuvastatine n'a toutefois eu aucun impact apparent sur l'activité de l'HMG-CoA réductase. Il est recommandé de réduire la dose de rosuvastatine de 50 % en cas de co-administration avec le tériflunomide. Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante de tériflunomide avec d'autres substrats du BCRP (p. ex., méthotrexate, topotécan, sulfasalazine,

daunorubicine, doxorubicine) et de la famille OATP, en particulier les inhibiteurs de l'HMG-Co réductase (p. ex., simvastatine, atorvastatine, pravastatine, méthotrexate, natéglinide, répaglinide, rifampicine). Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'exposition excessive aux médicaments, et il convient d'envisager une réduction de dose, le cas échéant.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Utilisation chez l'homme

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

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du tériflunomide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le tériflunomide peut provoquer des anomalies congénitales graves lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Le tériflunomide est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après un traitement par tériflunomide, tant que la concentration plasmatique de tériflunomide reste supérieure à 0,02 mg/L. Pendant cette période, tout projet d'interruption ou de changement de contraception doit être discuté avec le médecin traitant. Les jeunes filles et/ou leurs parents/aidants doivent être informés de la nécessité de contacter le médecin prescripteur à partir du moment où la jeune fille traitée par tériflunomide a ses règles. Des informations sur la contraception et le risque éventuel pour le fœtus doivent être données aux patientes nouvellement en âge de procréer. L'orientation vers un gynécologue doit être envisagée.

La patiente doit être informée qu'elle doit arrêter le tériflunomide et avertir immédiatement son médecin en cas de retard des règles ou de tout autre signe évocateur d'un début de grossesse, afin de pratiquer un test de grossesse. Si le résultat se révèle positif, le médecin et la patiente doivent discuter du risque pour la grossesse. La procédure d'élimination accélérée décrite ci-dessous permet, dès le 1^{er} retard des règles, de réduire le risque encouru par le fœtus en diminuant rapidement la concentration plasmatique de tériflunomide chez la mère.

Les femmes traitées par le tériflunomide qui désirent une grossesse doivent arrêter le médicament et entamer une procédure d'élimination accélérée, afin de diminuer plus rapidement la concentration de tériflunomide en-dessous du seuil de 0,02 mg/L (voir ci-dessous).

En l'absence de procédure d'élimination accélérée, les concentrations plasmatiques de tériflunomide restent généralement supérieures à 0,02 mg/L pendant 8 mois en moyenne, bien que ce délai puisse atteindre 2 ans chez certaines patientes. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de tériflunomide doivent être dosées avant tout projet de grossesse. Lorsque la concentration plasmatique de tériflunomide est établie comme étant inférieure à 0,02 mg/L, un deuxième dosage doit être réalisé après un délai minimal de 14 jours. Aucun risque pour le fœtus n'est attendu si la concentration plasmatique de tériflunomide lors de ces 2 dosages est inférieure à 0,02 mg/L.

Procédure d'élimination accélérée

Après l'arrêt du traitement par le tériflunomide :

- Administration de 8 g de colestyramine 3 fois par jour pendant 11 jours (ou 4 g de colestyramine trois fois par jour en cas de problème de tolérance),
- Il est également possible d'administrer 50 g de poudre de charbon actif par voie orale toutes les 12 heures pendant 11 jours.

Après avoir suivi l'une ou l'autre des procédures d'élimination accélérée, il est cependant nécessaire de vérifier la concentration plasmatique à l'aide de 2 dosages réalisés à au moins 14 jours d'intervalle et de prévoir 1 mois et demi entre la date de première détection d'une concentration inférieure à 0,02 mg/L et la date de fécondation.

La colestyramine et la poudre de charbon actif peuvent influencer l'absorption des œstrogènes et des progestatifs ; dès lors, la fiabilité des contraceptifs oraux ne peut pas être garantie pendant la procédure d'élimination accélérée. Il est donc recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive.

Allaitement

Les études menées chez l'animal ont montré que le tériflunomide est excrété dans le lait. Le tériflunomide est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

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

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le tériflunomide n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses ont été rapportés avec le léflunomide, la substance mère. Ce type d'effets peut affecter la capacité de concentration du patient et sa vitesse de réaction. Dans ce cas, les patients doivent s'abstenir de conduire et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par du tériflunomide (7 mg et 14 mg) ont été, respectivement: céphalées (17,8 %, 15,7 %), diarrhée (13,1 %, 13,6 %), augmentation des ALAT (13 %, 15 %), nausées (8 %, 10,7 %) et alopecie (9,8 %, 13,5 %). En général, les céphalées, la diarrhée, les nausées et l'alopecie étaient d'intensité légère à modérée, transitoires et nécessitant rarement l'interruption du traitement.

Le tériflunomide est le principal métabolite du léflunomide. Le profil de sécurité du léflunomide chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrite psoriasique peut être pris en considération en cas de prescription du tériflunomide à des patients atteints de SEP.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tériflunomide a été évalué chez un total de 2 267 patients exposés au tériflunomide (1 155 à une dose de 7 mg et 1 112 à une dose de 14 mg) une fois par jour, pendant une durée médiane d'environ de 672 jours dans le cadre de quatre études contrôlées contre placebo (1 045 et 1 002 patients dans les groupes tériflunomide 7 mg et 14 mg, respectivement), ainsi que d'une étude avec comparateur actif (110 patients dans chacun des groupes tériflunomide) portant sur des patients adultes atteints de formes récurrentes de SEP.

Vous trouverez ci-dessous la liste des effets indésirables rapportés avec le tériflunomide (7 mg ou 14 mg) chez les patients adultes dans le cadre d'études contrôlées par placebo. Les fréquences ont été définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Grippe Infection des voies respiratoires supérieures	Infections sévères, y compris sepsis ^a			

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
		Infection des voies urinaires Bronchite Sinusite Pharyngite Cystite Gastroentérite virale Infections à herpès virus ^b Infection dentaire Laryngite Tinea pedis (pied d'athlète)				
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie ^b Anémie	Thrombopénie légère (plaquettes < 100 g/L)			
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques légères	Réactions d'hypersensibilité (immédiate ou retardée), y compris anaphylaxie et angioedème			
Affections psychiatriques		Anxiété				
Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésie Sciatique Syndrome du canal carpien	Hyperesthésie Néuralgie Neuropathie périphérique			
Affections cardiaques		Palpitations				
Affections vasculaires		Hypertension ^b				
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Pneumopathie interstitielle			Hypertension pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausées	Pancréatite ^{b,c} Douleur abdominale haute Vomissements Mal de dents	Stomatite Colite			
Affections hépatobiliaires	Alanine aminotransférase (ALAT) augmentée ^b	Gamma-glutamyltransférase (GGT) augmentée ^b Aspartate aminotransférase		Hépatite aiguë		Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse (DILI)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
		augmentée ^b				
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Dyslipidémie			
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Alopécie	Rash Acné	Affections unguéales Psoriasis (notamment psoriasis pustuleux ^{a,b}) Réactions cutanées sévères ^a			
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur musculo-squelettique Myalgie Arthralgie				
Affections du rein et des voies urinaires		Pollakiurie				
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragie				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur Asthénie ^a				
Investigations		Perte de poids Diminution du nombre de neutrophiles ^b Diminution du nombre de leucocytes ^b Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine				
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Douleur post-traumatique			

^a: veuillez-vous référer au paragraphe correspondant pour une description détaillée

^b: voir la rubrique 4.4

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

Description de certains effets indésirables

Alopécie

Une alopécie rapportée sous la forme d'un amincissement des cheveux, d'une diminution de la masse capillaire ou d'une chute de cheveux, associée ou non à un changement de texture des cheveux, a été observée chez 13,9 % des patients traités par 14 mg de tériflunomide, contre 5,1 % des patients sous placebo. La plupart des cas ont été décrits comme une chute de cheveux diffuse ou généralisée sur l'ensemble du cuir chevelu (aucune perte de cheveux complète n'a été signalée); ils sont généralement survenus au cours des 6 premiers mois, avec une résolution observée chez 121 patients sur 139 (87,1 %) traités par le tériflunomide 14 mg. Le traitement a été interrompu en raison d'une alopécie chez 1,3 % des patients du groupe tériflunomide 14 mg contre 0,1 % des patients dans le groupe placebo.

Effets hépatiques

Les résultats suivants ont été obtenus au cours des études contrôlées par placebo chez les patients adultes:

ALAT augmentées (sur la base des résultats de laboratoire) par rapport aux valeurs initiales - Population de sécurité dans des études contrôlées par placebo		
	Placebo (n = 997)	Tériflunomide 14 mg (n = 1 002)
> 3 x LSN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
> 5 x LSN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
> 10 x LSN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
> 20 x LSN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALAT > 3 x LSN et Bilirubine totale > 2 x LSN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

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

Effets sur la pression artérielle

Les résultats suivants ont été obtenus au cours des études contrôlées par placebo chez les patients adultes :

- La pression artérielle systolique était > 140 mm Hg chez 19,9 % des patients recevant 14 mg/jour de tériflunomide, contre 15,5 % des patients du groupe placebo ;
- La pression artérielle systolique était > 160 mm Hg chez 3,8 % des patients recevant 14 mg/jour de tériflunomide, contre 2,0 % des patients du groupe placebo ;
- la pression artérielle diastolique était > 90 mm Hg chez 21,4 % des patients recevant 14 mg/jour de tériflunomide, contre 13,6 % des patients du groupe placebo.

Infections

Dans les études contrôlées par placebo menées chez les patients adultes, aucune augmentation du nombre d'infections graves n'a été observée avec le tériflunomide 14 mg (2,7 %), comparé au groupe placebo (2,2 %). Des infections opportunistes graves sont apparues chez 0,2 % des patients dans chaque groupe de traitement. Des infections sévères incluant les sepsis, parfois d'évolution fatale, ont été rapportées après la mise sur le marché.

Effets hématologiques

Une diminution moyenne du nombre des globules blancs (GB) (< 15 % par rapport aux valeurs initiales et concernant essentiellement les neutrophiles et les lymphocytes), a été observée dans les essais contrôlés par placebo chez les patients adultes ; une diminution plus importante a cependant été constatée chez certains patients. La diminution du nombre moyen de globules blancs par rapport aux valeurs initiales est apparue au cours des 6 premières semaines, puis s'est stabilisée au cours du

traitement, mais à un taux inférieur aux valeurs initiales (diminution inférieure à 15 % par rapport aux valeurs initiales). L'effet sur la numération des globules rouges (GR) (< 2 %) et des plaquettes (< 10 %) a été moins prononcé.

Neuropathie périphérique

Dans les études contrôlées par placebo menées chez des patients adultes, des cas de neuropathie périphérique, y compris de polyneuropathie et de mononeuropathie (par exemple syndrome du canal carpien), ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par le tériflunomide que chez les patients du groupe placebo. Dans les études pivots contrôlées par placebo, des cas de neuropathie périphérique ont été confirmés par des études de conduction nerveuse chez 1,9 % (17 patients sur 898) des sujets traités par du tériflunomide 14 mg, contre 0,4 % (4 patients sur 898) des sujets du groupe placebo. Le traitement a été arrêté chez 5 patients atteints de neuropathie périphérique traités par le tériflunomide 14 mg. Une guérison a été observée chez 4 de ces patients après l'arrêt du traitement.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

Dans les études cliniques, le tériflunomide ne paraît pas être associé à un risque accru d'apparition d'une affection maligne. Ce risque, en particulier le risque de pathologies lymphoprolifératives, est toutefois accru lors de l'utilisation d'autres médicaments agissant sur le système immunitaire (effet de classe).

Réactions cutanées sévères

Des cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés avec le tériflunomide depuis la mise sur le marché (voir rubrique 4.4)

Asthénie

Au cours des études contrôlées par placebo menées chez les patients adultes, la fréquence des asthénies a été de respectivement 2,0 %, 1,6 % et 2,2 % dans les groupes placebo, tériflunomide 7 mg et tériflunomide 14 mg.

Psoriasis

Dans des études contrôlées par placebo, la fréquence du psoriasis a été de respectivement 0,3 %, 0,3 % et 0,4 % dans les groupes placebo, tériflunomide 7 mg et tériflunomide 14 mg.

Affections gastro-intestinales

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

Population pédiatrique

Le profil de sécurité chez les enfants (âgés de 10 à 17 ans) recevant du tériflunomide quotidiennement était globalement similaire à celui observé chez les patients adultes. Toutefois, dans l'étude pédiatrique (166 patients : 109 dans le groupe tériflunomide et 57 dans le groupe placebo), durant la phase en double aveugle, des cas de pancréatite ont été rapportés chez 1,8 % (2/109) des patients traités par tériflunomide, contre aucun cas dans le groupe placebo. L'un de ces événements a entraîné une hospitalisation et a nécessité un traitement adapté. Chez les patients pédiatriques traités par tériflunomide dans la phase en ouvert de l'étude, 2 cas additionnels de pancréatite (l'un ayant été signalé comme un événement grave, l'autre étant un événement non grave d'intensité légère) et un cas de pancréatite aiguë grave (avec pseudo-papillome) ont été rapportés. Chez deux de ces 3 patients, la pancréatite a entraîné une hospitalisation. Les symptômes cliniques comprenaient des douleurs abdominales, des nausées et/ou des vomissements, et les taux d'amylase et de lipase sériques étaient élevés chez ces patients. Tous les patients se sont rétablis après l'arrêt du traitement et l'instauration d'une procédure d'élimination accélérée (voir rubrique 4.4) et d'un traitement adapté.

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes

Il n'existe aucune expérience concernant un surdosage ou une intoxication par le tériflunomide chez l'homme. Une dose quotidienne de 70 mg de tériflunomide a été administrée pendant au maximum 14 jours à des sujets sains. Les effets indésirables observés ont été en accord avec le profil de sécurité établi pour le tériflunomide chez les patients atteints de SEP.

Prise en charge

En cas de surdosage ou d'intoxication, l'administration de colestyramine ou de charbon actif est recommandée pour accélérer l'élimination. La procédure d'élimination accélérée recommandée consiste à administrer 8 g de colestyramine trois fois par jour, pendant 11 jours. Si la dose de 8 g de colestyramine trois fois par jour est mal tolérée, il est possible de la réduire à 4 g trois fois par jour pendant 11 jours. En l'absence de colestyramine, il est également possible d'administrer 50 g de charbon actif deux fois par jour pendant 11 jours. En cas de problèmes de tolérance, les jours de prise ne doivent pas nécessairement être des jours consécutifs (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Immunosuppresseurs, Immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA31

Mécanisme d'action

Le tériflunomide est un agent immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires qui inhibe de manière sélective et réversible l'enzyme mitochondriale dihydroorotate déshydrogénase (DHO-DH), qui se lie de manière fonctionnelle à la chaîne respiratoire. En conséquence de cette inhibition, le tériflunomide diminue généralement la prolifération des cellules à division rapide qui dépendent de la

synthèse *de novo* de pyrimidine pour se multiplier. Le mécanisme d'action exact du tériflunomide dans la SEP est encore mal connu, mais pourrait impliquer une réduction du nombre de lymphocytes.

Effets pharmacodynamiques

Système immunitaire

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

Potentiel de prolongation de l'intervalle QT

Dans une étude approfondie, contrôlée par placebo, évaluant l'intervalle QT et menée chez des sujets sains, le tériflunomide à des concentrations moyennes à l'équilibre n'a pas montré de potentiel de prolongation de l'intervalle QTcF par rapport au placebo : la principale différence moyenne, apparue dans le temps, observée entre le tériflunomide et le placebo était de 3,45 ms, la limite supérieure de l'IC à 90 % étant de 6,45 ms.

Effet sur la fonction des tubules rénaux

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

Efficacité et sécurité cliniques

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

Au total, 1 088 patients souffrant de SEP récurrente ont été inclus dans l'étude TEMSO et randomisés dans des groupes recevant 7 mg (n=366) ou 14 mg (n=359) de tériflunomide ou un placebo (n= 363) pendant 108 semaines. Tous les patients présentaient un diagnostic de SEP confirmé (d'après les critères Mc Donald (2001)), présentaient une évolution clinique récurrente, avec ou sans progression, et avaient connu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'étude ou au moins 2 poussées au cours des 2 années précédant l'étude. A l'inclusion, les patients avaient un score $\leq 5,5$ sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale). L'âge moyen de la population de l'étude était de 37,9 ans. La majorité des patients était atteinte de sclérose en plaques récurrente-rémittente (91,5 %) mais un sous-groupe de patients était atteint de sclérose en plaques secondairement progressive avec poussées (4,7 %) ou primaire progressive avec poussées (3,9%). Le nombre moyen de poussées dans l'année précédant le traitement était de 1,4, avec 36,2 % des patients présentant des lésions rehaussées par le gadolinium à l'inclusion. Le score EDSS médian à l'inclusion était de 2,50; 249 patients (22,9 %) avaient un score $> 3,5$ à l'inclusion. La durée moyenne de la maladie depuis les premiers symptômes était de 8,7 ans. La majorité des patients (73 %) n'avait pas reçu de traitement de fond pendant les 2 années précédant l'inclusion dans l'étude. Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 1.

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

Au total, 1 169 patients atteints de SEP récurrente dans l'étude TOWER ont été randomisés dans des groupes recevant 7 mg (n=408) ou 14 mg (n=372) de tériflunomide ou un placebo (n= 389) pendant une durée de traitement variable se terminant 48 semaines après la randomisation du dernier patient. Tous les patients présentaient un diagnostic de SEP confirmé (d'après les critères Mc Donald (2005)), présentaient une évolution clinique récurrente, avec ou sans progression, et avaient connu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'étude ou au moins 2 poussées au cours des 2 années précédant l'étude. A l'inclusion, les patients avaient un score $\leq 5,5$ sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale).

L'âge moyen de la population de l'étude était de 37,9 ans. La majorité des patients était atteinte de sclérose en plaques récurrente-rémittente (97,5 %) mais un sous-groupe de patients était atteint de sclérose en plaques secondairement progressive avec poussées (0,8 %) ou primaire progressive avec poussées (1,7 %). Le nombre moyen de poussées dans l'année précédant le traitement était de 1,4. Aucune donnée n'est disponible concernant le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium à l'inclusion. Le score EDSS médian à l'inclusion était de 2,50 ; 298 patients (25.5 %) avaient un score > 3,5 à l'inclusion. La durée moyenne de la maladie depuis les premiers symptômes était de 8,0 ans. La majorité des patients (67,2 %) n'avait pas reçu de traitement de fond pendant les 2 années précédant l'inclusion dans l'étude. Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 1.

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

	Etude TEMSO		Etude TOWER	
	Tériflunomide 14 mg	Placebo	Tériflunomide 14 mg	Placebo
n	358	363	370	388
Critères cliniques				
Taux annualisé de poussées	0,37	0,54	0,32	0,50
Différence de risque (IC _{95 %})	-0,17 (-0,26, -0,08)* * *		-0,18 (-0,27, -0,09)* * * *	
Patients sans poussée semaine 108	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
Hazard ratio (IC _{95%})	0,72, (0,58 - 0,89)* *		0,63 (0,50 - 0,79)* * * *	
Progression du handicap confirmée à 3 mois semaine 108	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
Hazard ratio (IC _{95%})	0,70 (0,51 - 0,97)		0,68 (0,47 - 1,00)*	
Progression du handicap confirmée à 6 mois semaine 108	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
Hazard ratio (IC _{95%})	0,75 (0,50 - 1,11)		0,84 (0,53 - 1,33)	
Critères IRM				
Augmentation de la charge lésionnelle semaine 108⁽¹⁾	0,72	2,21	Non évaluée	
Réduction par rapport au placebo	67 %* * *			
Nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium à 108 semaines	0,38	1,18		
Réduction par rapport au placebo (IC _{95%})	-0,80 (-1,20 - -0,39)* * * *			
Nombre de lésions actives uniques/IRM	0,75	2,46		
Réduction par rapport au placebo (IC _{95%})	69 % (59 % - 77 %)* * * *			

****p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 versus placebo

(1) Charge lésionnelle : volume total des lésions (T2 et T1 hypointense) en mL

Efficacité chez les patients présentant des formes très actives de la maladie

Un effet du traitement sur les poussées et sur la progression du handicap confirmé à 3 mois a également été observé dans un sous-groupe de patients de l'étude TEMSO (n = 127) présentant une forme très active de la maladie. Selon la méthodologie de l'étude, la forme très active de la maladie était définie par 2 poussées ou plus sur un an, et avec au moins une lésion rehaussée par le gadolinium identifiée à l'IRM cérébral. Aucune analyse de sous-groupe similaire n'a été effectuée dans l'étude TOWER car les données IRM n'étaient pas disponibles. Il n'y a pas de données disponibles chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (traitement d'au moins un an en principe) et ayant eu, sous traitement, au cours de l'année précédente au moins 1 poussée et au moins 9 lésions hyper-intenses en T2 à l'IRM cérébral ou au moins 1 lésion rehaussée par le gadolinium, ou chez les patients ayant eu un taux de poussée inchangé ou augmenté l'année précédente par rapport aux 2 années antérieures.

L'étude TOPIC était une étude en double aveugle contrôlée par placebo qui a évalué le tériflunomide aux doses de 7 mg ou 14 mg en une prise par jour, pendant une période allant jusqu'à 108 semaines chez des patients ayant eu un 1^{er} événement démyélinisant (âge moyen: 32,1 ans). Le critère primaire était le délai de survenue d'un second événement clinique (poussée). Au total 618 patients ont été randomisés pour recevoir du tériflunomide 7 mg (205) ou 14 mg (216) ou le placebo (197). Le risque d'apparition d'un second événement clinique sur 2 ans était de 35,9% dans le groupe placebo et 24,0 % dans le groupe tériflunomide 14 mg (hazard ratio: 0,57, intervalle de confiance à 95 %: 0,38 à 0,87, $p=0,0087$). Les résultats de l'étude TOPIC ont confirmé l'efficacité du tériflunomide chez les patients atteints de SEP récurrente-rémittente (incluant les SEP récurrentes-rémittentes à un stade précoce ayant eu un 1^{er} événement clinique démyélinisant et des lésions IRM disséminées dans le temps et dans l'espace).

L'efficacité du tériflunomide a été comparée à celle d'un traitement par interféron bêta-1a par voie sous-cutanée (à la dose recommandée de 44 µg trois fois par semaine) chez 324 patients randomisés dans le cadre d'une étude (TENERE), dont la durée de traitement était de 48 semaines au minimum (114 semaines maximum). Le risque d'échec (poussée confirmée ou arrêt définitif du traitement, selon l'événement survenu en premier) était le principal critère d'évaluation. Le nombre de patients ayant arrêté définitivement le traitement dans le groupe tériflunomide 14 mg était de 22 sur 111 (19,8 %), les raisons étant les suivantes : événements indésirables (10,8 %), manque d'efficacité (3,6 %), autres raisons (4,5 %) et patients perdus de vue (0,9 %). Le nombre de patients ayant arrêté le traitement définitivement dans le groupe interféron bêta-1a en sous-cutané était de 30 sur 104 (28,8 %), les raisons étant : événements indésirables (21,2 %), manque d'efficacité (1,9 %), autres raisons (4,8 %) et non-respect du protocole (1 %). Le tériflunomide à la dose de 14 mg/jour n'était pas supérieur à l'interféron bêta-1a pour le critère d'évaluation principal : le pourcentage estimé de patients présentant un échec du traitement à 96 semaines selon la technique de Kaplan-Meier était de 41,1 % versus 44,4 % (tériflunomide 14 mg versus interféron bêta-1a, $p=0,595$).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans)

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

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

Le tériflunomide a réduit le risque de poussée clinique de 34 % par rapport au placebo, sans pour autant atteindre une significativité statistique ($p = 0,29$) (Tableau 2). Dans l'analyse de sensibilité prédéfinie, le tériflunomide a permis d'obtenir une réduction statistiquement significative du risque combiné de poussée clinique ou d'activité élevée à l'IRM de 43 % par rapport au placebo ($p = 0,04$) (Tableau 2).

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

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

Population ITT de l'étude EFC11759	Tériflunomide (n = 109)	Placebo (n = 57)
Critères d'évaluation cliniques		
Délai jusqu'à la première poussée clinique confirmée, Probabilité (IC à 95 %) de poussée confirmée à la Semaine 96 <i>Probabilité (IC à 95 %) de poussée confirmée à la Semaine 48</i>	0,39 (0,29 - 0,48) <i>0,30 (0,21 - 0,39)</i>	0,53 (0,36 - 0,68) <i>0,39 (0,30 - 0,52)</i>
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,66 (0,39 - 1,11)^	
Délai jusqu'à la première poussée clinique confirmée ou jusqu'à la présence d'une activité élevée à l'IRM, Probabilité (IC à 95 %) de poussée confirmée ou d'activité élevée à l'IRM à la Semaine 96 <i>Probabilité (IC à 95 %) de poussée confirmée ou d'activité élevée à l'IRM à la Semaine 48</i>	0,51 (0,41 - 0,60) <i>0,38 (0,29 - 0,47)</i>	0,72 (0,58 - 0,82) <i>0,56 (0,42 - 0,68)</i>
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,57 (0,37 - 0,87)*	
Principaux critères d'évaluation à l'IRM		
Nombre ajusté de lésions nouvelles ou élargies en T2, Estimation (IC à 95 %) <i>Estimation (IC à 95 %), analyse post-hoc également ajustée sur les nombres de lésions en T2 à l'inclusion</i>	4,74 (2,12 - 10,57) <i>3,57 (1,97 - 6,46)</i>	10,52 (4,71 - 23,50) <i>5,37 (2,84 - 10,16)</i>
Risque relatif (IC à 95 %) <i>Risque relatif (IC à 95 %), analyse post-hoc également ajustée pour les nombres de lésions en T2 à l'inclusion</i>	0,45 (0,29 - 0,71)** <i>0,67 (0,45 - 0,99)*</i>	
Nombre ajusté de lésions en T1 rehaussées au gadolinium (Gd), Estimation (IC à 95 %)	1,90 (0,66 - 5,49)	7,51 (2,48 - 22,70)
Risque relatif (IC à 95 %)	0,25 (0,13 - 0,51)***	
^p ≥ 0,05 par rapport au placebo, *p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001 La probabilité était basée sur l'estimateur de Kaplan-Meier et la semaine 96 était la fin du traitement à l'étude (FDT).		

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant du tériflunomide chez les enfants de moins de 10 ans atteints de sclérose en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le temps médian nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales est de 1 à 4 heures après l'administration répétée d'une dose de tériflunomide par voie orale, avec une biodisponibilité élevée (environ 100 %).

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

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

Le tériflunomide est excrété par voie gastro-intestinale, essentiellement biliaire sous forme inchangée et très probablement par sécrétion directe. Le tériflunomide est un substrat du transporteur d'efflux BCRP, qui pourrait intervenir dans la sécrétion directe. En 21 jours, 60,1 % de la dose administrée sont excrétés dans les fèces (37,5 %) et l'urine (22,6 %). Après la procédure d'élimination accélérée à l'aide de colestyramine, 23,1 % supplémentaires ont été éliminés (essentiellement dans les fèces). Sur la base des paramètres pharmacocinétiques reposant sur le modèle PopPK du tériflunomide chez des volontaires sains et des patients atteints de SEP, la demi-vie médiane ($t_{1/2z}$) était d'environ 19 jours après l'administration répétée de doses de 14 mg. Après une administration unique par voie intraveineuse, la clairance corporelle totale du tériflunomide est de 30,5 mL/h.

Procédure d'élimination accélérée : colestyramine et charbon actif

L'élimination du tériflunomide de la circulation peut être accélérée par l'administration de colestyramine ou de charbon actif, probablement grâce à l'interruption des processus de réabsorption au niveau intestinal. Les concentrations de tériflunomide mesurées au cours d'une procédure d'élimination accélérée de 11 jours utilisant 8 ou 4 g de colestyramine trois fois par jour ou 50 g de charbon actif deux fois par jour après l'arrêt du traitement par tériflunomide ont démontré que ces mesures permettaient d'accélérer efficacement l'élimination du tériflunomide, réduisant ainsi de plus de 98 % les concentrations plasmatiques de tériflunomide (plus rapidement avec la colestyramine qu'avec le charbon actif). Après l'arrêt du tériflunomide et l'administration de 8 g de colestyramine trois fois par jour, la concentration plasmatique de tériflunomide est réduite de 52 % à la fin du jour 1, de 91 % à la fin du jour 3, de 99,2 % à la fin du jour 7 et de 99,9 % à la fin du jour 11. Le choix entre les 3 procédures d'élimination dépend de leur tolérance par le patient. Si la posologie de 8 g de colestyramine trois fois par jour n'est pas bien tolérée, il est possible de réduire la posologie à 4 g trois fois par jour. Il est également possible d'utiliser du charbon actif (les 11 jours d'administration ne doivent pas nécessairement être consécutifs, sauf si la concentration de tériflunomide doit être diminuée rapidement).

Linéarité/non-linéarité

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

Caractéristiques dans des groupes spécifiques de patients

Patients de sexe féminin vs masculin et patients âgés

L'analyse PopPK a identifié plusieurs sources de variabilité intrinsèque chez des sujets sains et des patients atteints de SEP : l'âge, le poids corporel, le sexe, l'origine ethnique, ainsi que les taux d'albumine et de bilirubine. L'impact de ces facteurs reste toutefois limité ($\leq 31\%$).

Insuffisance hépatique

Une insuffisance hépatique légère ou modérée n'a eu aucun impact sur les propriétés pharmacocinétiques du tétriflunomide. Aucun ajustement de la dose n'est donc à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. En revanche, le tétriflunomide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Insuffisance rénale

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

Population pédiatrique

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

Chez les patients pédiatriques ayant un poids ≤ 40 kg, un traitement par 7 mg une fois par jour (sur la base de données cliniques limitées et des simulations) a entraîné des expositions à l'état d'équilibre dans l'intervalle des valeurs observées chez les patients adultes traités par 14 mg une fois par jour. Les concentrations minimales observées à l'état d'équilibre étaient très variables d'un patient à l'autre, comme cela a été observé chez les patients adultes atteints de SEP.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité en administration répétée

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

Génotoxicité et potentiel carcinogène

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

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

Toxicité sur la reproduction

La fertilité n'a pas été affectée chez le rat, en dépit des effets indésirables du tétriflunomide sur les organes reproducteurs mâles, notamment la diminution du nombre de spermatozoïdes. Aucune

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

Toxicité chez les jeunes animaux

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

En raison de la haute sensibilité des animaux au tériflunomide, les jeunes rats ont été exposés à des taux plus faibles que ceux observés chez les enfants et les adolescents à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

lactose monohydraté
amidon de maïs
cellulose microcristalline
hydroxypropyl cellulose
glycolate d'amidon sodique
talc
stéarate de calcium

Pelliculage du comprimé

hypromellose
dioxyde de titane (E 171)
macrogol 8000
laque aluminique d'indigotine (E 132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte en carton contenant des plaquettes en Alu/PVC/Alu/ OPA de 14 comprimés chacune.
Présentation de 14, 28, 84 ou 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

EG (Eurogenerics) SA
Heizel Esplanade b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE660812

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

Date de première autorisation : 10/11/2022

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 09/2025