

*Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé*

Tériflunomide Devatis, Tériflunomide Devatis QOD

Composition

Principes actifs

Tériflunomide.

Excipients

Noyau: Lactose monohydraté (74,5 mg), amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, carboxyméthylamidon sodique (type A), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Enrobage: Hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétine, indigotine (E132).

Contient du 0,315 mg du natrium per comprimé pelliculé.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Tériflunomide Devatis et Tériflunomide Devatis QOD (QOD = *quaque other die*):

Comprimés pelliculés – 14 mg de tériflunomide par comprimé.

Indications/Possibilités d'emploi

Tériflunomide Devatis est indiqué pour le traitement des patients adultes et des patients pédiatriques de 10 ans et plus présentant des formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques (SEP).

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans le domaine de la sclérose en plaques.

Posologie

Adultes

La posologie recommandée pour Tériflunomide Devatis est de 14 mg par voie orale, une fois par jour (boîte Tériflunomide Devatis). Tériflunomide Devatis peut être pris avec ou sans nourriture.

Enfants

La posologie recommandée pour Tériflunomide Devatis chez les patients âgés de 10 ans et plus dépend du poids corporel:

Enfants avec un poids corporel >40 kg: un comprimé de 14 mg pris par voie orale une fois par jour (boîte Tériflunomide Devatis).

Enfants avec un poids corporel ≤40 kg: un comprimé de 14 mg pris par voie orale tous les deux jours (boîte Tériflunomide Devatis QOD).

Les enfants qui atteignent un poids corporel stable supérieur à 40 kg doivent passer à un comprimé de 14 mg une fois par jour.

Mesures de précautions recommandées

Les taux de transaminases et de bilirubine devraient être déterminés avant le début du traitement. Au cours des six premiers mois de traitement, le taux d'ALAT (SGPT) devrait être vérifié au moins tous les mois. Par la suite, il est recommandé que le taux d'ALAT (SGPT) soit vérifié toutes les 6 à 8 semaines.

Avant le début du traitement, une numération formule sanguine complète, y compris un leucogramme avec numération leucocytaire et thrombocytaire, devrait être effectuée. Si le traitement est poursuivi, cela devrait être répété régulièrement et notamment en cas de signes ou symptômes d'infection ou de suppression de la moelle osseuse.

Avant le début du traitement, le dépistage d'une infection tuberculeuse latente devrait également être effectué.

La pression artérielle devrait être contrôlée avant le début du traitement et régulièrement au cours du traitement (voir «Mises en garde et précautions»).

Instructions spéciales pour la posologie

Population âgée

Tériflunomide Devatis n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les personnes âgées (de plus de 65 ans).

Insuffisance rénale/Hypoprotéinémie

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

Les patients présentant une insuffisance rénale sévère traités par dialyse n'ont pas été évalués. Par conséquent, le tériflunomide n'est pas recommandé dans cette population.

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 souffrant d'une insuffisance hépatique grave (voir section «Contre-indications»).

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de Tériflunomide Devatis n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 10 ans.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (en particulier antécédent de Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell ou érythème polymorphe), au léflunomide, ou à l'un des excipients répertoriés dans la section «Composition».

Co-administration de tériflunomide et de léflunomide.

Patients présentant une insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh de classe C).

Les patients présentant une insuffisance rénale sévère traités par dialyse n'ont pas été évalués.

Les patients présentant une hypoprotéinémie sévère, par exemple en présence d'un syndrome néphrotique ou d'une insuffisance hépatique sévère.

Déficit immunitaire sévère, par exemple SIDA.

Déficience grave de la fonction de la moelle osseuse, ou une anémie prononcée, leucopénie, neutropénie ou thrombocytopénie.

Infection active sévère jusqu'à sa résolution.

Les femmes enceintes ou en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable pendant le traitement et pendant une certaine période de temps après la fin du traitement (voir «Grossesse/Allaitement»).

Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement avec tériflunomide.

Le tériflunomide n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants de moins de 10 ans, ou chez les patients âgés de plus de 65 ans, en raison de l'absence d'expérience clinique avec ce médicament dans ces populations de patients.

Mises en garde et précautions

Le tériflunomide a généralement une longue demi-vie d'environ 20 jours. Par conséquent, même après l'arrêt du traitement, une procédure d'élimination accélérée devrait être considérée en cas d'événements indésirables graves pour lesquels le tériflunomide est soupçonné d'être l'agent causal (voir la section «procédure d'élimination accélérée»). En cas de grossesse, en plus de la procédure d'élimination accélérée, le suivi des taux plasmatiques devrait être envisagé (voir la section «Grossesse»).

Effets hépatiques

Des augmentations des enzymes hépatiques ont été observées chez les patients recevant tériflunomide. Lors des essais contrôlés par placebo chez l'adulte, une augmentation jusqu'à trois fois la limite normale supérieure (LNS) ou plus des transaminases hépatiques (ALAT) a eu lieu chez 6,2% des patients traités par le tériflunomide 14 mg, contre 3,8% chez les patients recevant le placebo.

Des augmentations jusqu'à cinq fois la LNS (ALAT) ou plus sont survenues chez 2,2% des patients recevant tériflunomide et chez 2,6% des patients sous placebo.

Ces augmentations se sont produites principalement au cours des 6 premiers mois de traitement. La moitié des cas sont revenus à la normale sans arrêter le traitement. Au cours des essais cliniques, l'administration de tériflunomide a été interrompue lorsque l'élévation des ALAT a dépassé de trois fois la LNS. Les taux des transaminases sériques sont revenus à la normale en deux mois environ après l'arrêt de l'administration de tériflunomide.

Des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ont été observés dans le cadre de la post-commercialisation, mettant parfois la vie en danger, la plupart du temps lorsque le patient prenait tériflunomide en combinaison avec d'autres médicaments hépatotoxiques.

Les transaminases et la bilirubine doivent être dosées dans les 6 mois qui précèdent l'initiation d'un traitement par Tériflunomide Devatis.

Au cours des six premiers mois de traitement, le taux d'ALAT (SGPT) doit être vérifié au moins tous les mois. Par la suite, il est recommandé que le taux d'ALAT (SGPT) soit vérifié toutes les 6-8 semaines et lorsque d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques sont administrés. Les enzymes hépatiques doivent être contrôlées pendant un traitement par Tériflunomide Devatis chez les patients qui développent des symptômes suggérant un dysfonctionnement hépatique, comme des nausées inexplicables, des vomissements, des douleurs abdominales, de la fatigue, de l'anorexie ou un ictère et/ou des urines foncées. L'administration de Tériflunomide Devatis doit être interrompue si une atteinte hépatique est suspectée; il convient d'envisager l'interruption de l'administration de Tériflunomide Devatis si des taux élevés des enzymes hépatiques (supérieurs à trois fois la LNS) sont confirmés et une procédure d'élimination devrait être initiée. Après l'arrêt du traitement par Tériflunomide Devatis, il est recommandé que les valeurs des enzymes hépatiques continuent d'être vérifiées toutes les semaines jusqu'à ce qu'elles aient retrouvé un niveau normal.

Les patients atteints d'une affection hépatique préexistante sont susceptibles de présenter des risques accrus de développement de taux élevés des enzymes hépatiques quand ils prennent Tériflunomide Devatis. Tériflunomide Devatis est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Un traitement concomitant par le méthotrexate et/ou d'autres substances hépatotoxiques n'est pas souhaitable car cela peut augmenter le risque de réactions hépatiques sévères. En raison de la potentialisation des effets hépatotoxiques, le tériflunomide devrait être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment des quantités importantes d'alcool.

Effets sur la tension artérielle

Au cours des études contrôlées par placebo chez l'adulte, la modification moyenne par rapport à la valeur initiale de la pression systolique a été de 2,7 mmHg pour le tériflunomide 14 mg et de -0,6 mmHg pour le placebo. La modification par rapport à la valeur initiale de la pression diastolique a été de 1,9 mmHg pour le tériflunomide 14 mg et de -0,3 mmHg pour le placebo. L'hypertension a été rapportée en tant qu'effet indésirable chez 4,3% des patients traités par tériflunomide 14 mg, en comparaison à 1,8% des patients recevant le placebo. La pression artérielle doit être mesurée avant

le début du traitement puis à intervalles réguliers. Si une augmentation de la pression artérielle se produit pendant le traitement avec Tériflunomide Devatis, des mesures appropriées doivent être prises.

Infections/dépistage de la tuberculose

Les médicaments avec des caractéristiques immunomodulatrices peuvent augmenter la susceptibilité aux infections (y compris aux infections opportunistes), ainsi que la gravité des infections.

Au cours des études contrôlées par placebo chez l'adulte, aucune augmentation des infections graves n'a été observée avec le tériflunomide 14 mg (2,7%) par rapport au placebo (2,2%). Toutefois, un cas fatal de sepsis dû à *Klebsiella pneumonia* est survenu chez un patient recevant le tériflunomide 14 mg depuis 1,7 ans. Dans les études cliniques de tériflunomide, un cas de réactivation d'hépatite due au cytomégalovirus a été observé. Cependant, sur la base de l'effet immunomodulateur de tériflunomide, si un patient développe une infection grave, il convient d'envisager la suspension du traitement par Tériflunomide Devatis et la réévaluation des bénéfices et des risques avant de le réintroduire. En raison de la demi-vie prolongée, une élimination accélérée par de la cholestyramine ou du charbon peut être envisagée. Les patients recevant Tériflunomide Devatis doivent être invités à signaler les symptômes d'infections à leur médecin. Les patients présentant des infections actives aiguës ou chroniques ne doivent pas commencer le traitement par Tériflunomide Devatis avant que la(les) infection(s) n'ai(en)t été traitées. Tériflunomide Devatis n'est pas recommandé en cas d'immunodéficience sévère, de maladie de la moelle osseuse ou d'infections graves, non contrôlées.

Dans les études cliniques, des cas de tuberculose sont survenus. Avant l'initiation du traitement avec Tériflunomide Devatis, les patients doivent faire l'objet du dépistage d'une infection tuberculeuse latente. Dans les études cliniques, l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients testés positifs pour la tuberculose.

En raison du risque de réactivation de la tuberculose, les patients avec réactivité à la tuberculine doivent recevoir un traitement conforme aux normes médicales avant de commencer le traitement avec Tériflunomide Devatis puis être surveillés attentivement.

Effets hématologiques

Une diminution moyenne touchant la numération des globules blancs (NGB) (<15%, principalement les neutrophiles et les lymphocytes) a été observée au cours des études contrôlées par placebo menées sur tériflunomide, bien qu'une baisse plus importante ait été observée chez certains patients. La diminution des numérations moyennes s'est produite au cours des six premières semaines puis s'est stabilisée pendant la suite du traitement. L'effet sur les numérations érythrocytaires (RBC) (<2%) et plaquettaires (<10%) a été moins prononcé. Par précaution, une numération sanguine récente doit être disponible avant l'initiation d'un traitement par Tériflunomide Devatis et la numération sanguine doit être évaluée pendant le traitement par Tériflunomide Devatis.

Néoplasmes

Le risque de cancer, en particulier des troubles lymphoprolifératifs, est augmenté avec l'utilisation de certains agents immunomodulateurs. Dans des études précédentes avec tériflunomide, il n'y avait en effet pas de nette augmentation de l'incidence des tumeurs malignes ou des troubles lymphoprolifératifs mais des études à plus grande échelle sur une période plus longue serait nécessaire pour évaluer un risque accru de ces troubles dans le traitement avec tériflunomide.

Neuropathie périphérique

Des cas de neuropathie périphérique (polynévrite et mononeuropathie telle que le syndrome du canal carpien) ont été observés chez les patients traités par le tériflunomide (voir «Effets indésirables»). L'état de la plupart des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement par le tériflunomide. Cependant, une grande variabilité entre les patients a été observée concernant l'évolution; pour certains d'entre eux la neuropathie a été résolutive et pour d'autres des symptômes ont persisté. Des cas de neuropathie périphérique ont également été signalés chez les patients traités par le léflunomide (Arava).

Chez les patients âgés de plus de 60 ans, l'administration concomitante de médicaments neurotoxiques et le diabète peuvent augmenter le risque de neuropathies périphériques. Si les symptômes de neuropathie périphérique surviennent chez des patients traités par Tériflunomide Devatis, l'arrêt du traitement et une procédure d'élimination accélérée devraient être envisagés.

Insuffisance rénale aiguë

Dans les essais contrôlés par placebo, 10 des 844 (1,2%) sujets traités par le tériflunomide avaient une insuffisance rénale aiguë transitoire avec une mesure de la créatinine augmentée de 100% ou plus de leur valeur de la créatinine sérique de base, comparativement à 0 des 421 sujets traités par placebo. Sept des 10 sujets avaient un nadir de la clairance de la créatinine inférieur à 30 ml/minute. Chez chacun des 10 sujets, le taux de créatinine sérique était normal à la mesure suivante (6 à 48 jours à compter de l'augmentation de la créatininémie) avec l'utilisation continue de tériflunomide. Ces mesures augmentées de la créatininémie ont eu lieu entre 12 semaines et 2 ans après la première dose de tériflunomide. Sur les 6 sujets ayant des mesures sériques du potassium disponibles, 3 (50%) ont eu une hyperkaliémie (mesures de 6,7, >7,3 et >7,3 mmol/l). Pas de symptômes associés ont été documentés.

Tériflunomide provoque une augmentation de la clairance rénale de l'acide urique avec des baisses moyennes de l'acide urique sérique de 20-30%. La néphropathie urique est une explication probable dans les cas d'insuffisances rénales aiguës transitoires observés avec le tériflunomide. Bien que les symptômes associés à la néphropathie urique, comme la lombalgie ou des douleurs lombaires n'aient pas été signalés, cette information n'a pas été systématiquement recueillie. Pas de facteurs incitant, tels que la déshydratation, l'exercice, ou une augmentation de l'activité physique dans les 30 jours

avant l'événement indésirable n'a été signalé, mais cette information n'a pas été systématiquement recueillie.

Il faut veiller à maintenir une hydratation adéquate au cours du traitement avec le tériflunomide.

Un traitement concomitant avec des médicaments uricosuriques comme le probénécide ou le losartan doit être instauré avec prudence en raison du risque potentiel d'insuffisance rénale transitoire.

Hyperkaliémie

Dans les essais contrôlés par placebo, une hyperkaliémie iatrogène >7,0 mmol/l est survenue chez 8/829 (1,0%) des sujets traités par tériflunomide, comparativement à 1/414 (0,2%) des sujets traités par placebo. Deux sujets traités par tériflunomide ont eu une hyperkaliémie >7,0 mmol/l avec une insuffisance rénale aiguë. Les causes possibles dans d'autres cas ne sont pas documentées. Il faut vérifier le niveau de potassium sérique chez les patients traités par Tériflunomide Devatis présentant des symptômes d'hyperkaliémie ou d'insuffisance rénale aiguë.

Réactions cutanées sévères

Des cas de réactions cutanées sévères, parfois fatales, y compris syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie, 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 généralisées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie), 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 «Contre-indications»).

Réactions respiratoires

Des maladies pulmonaires interstitielles, incluant des pneumonites interstitielles aiguës, ont été rapportées avec le tériflunomide dans le cadre de son utilisation après la mise sur le marché. Des maladies pulmonaires interstitielles et l'aggravation de maladies pulmonaires interstitielles préexistantes ont été aussi rapportées durant le traitement par la molécule précurseur, le léflunomide (Arava). Les maladies pulmonaires interstitielles peuvent survenir à tout moment au cours du traitement sous forme aiguë avec une présentation clinique variable. Les maladies pulmonaires interstitielles peuvent être d'issue fatale. L'apparition ou l'aggravation des symptômes pulmonaires, tels que toux ou dyspnée, avec ou sans fièvre associée, peut être une raison en faveur de l'arrêt du traitement et de procéder à une investigation. Si l'interruption du traitement est nécessaire, une procédure d'élimination accélérée devra être envisagée.

Warfarine

Lorsque le tériflunomide est co-administré avec la warfarine ou avec des produits ayant des propriétés anti-vitamine K similaires comme la phenprocoumone, ou acénocoumarole, il est recommandé de procéder à un suivi et une surveillance étroite de l'INR au moins au début et à l'arrêt du traitement (voir section «Interactions»).

Vaccination

Deux études cliniques ont montré la sécurité d'emploi et l'efficacité de la vaccination par néoantigènes inactivés (première vaccination), ou antigène de rappel (réexposition) lors d'un traitement par le 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 un composé parent du tériflunomide, la co-administration de tériflunomide et de léflunomide est contre-indiquée.

La co-administration avec des traitements antinéoplasiques ou immunosuppresseurs utilisés pour le traitement de la SEP n'a pas été évaluée. Les études d'innocuité, au cours desquelles le tériflunomide a été administré de façon concomitante avec d'autres traitements immunomodulateurs pendant une période pouvant aller jusqu'à un an (interféron bêta, acétate de glatiramer), n'ont pas révélé de problèmes particuliers. L'innocuité à long terme de ces associations dans le traitement de la sclérose en plaques n'a pas été établie.

Dans les cas où on décide de passer de Tériflunomide Devatis à un autre agent potentiellement hématotoxique, il serait prudent de surveiller la toxicité hématologique, en raison du chevauchement de l'exposition systémique à ces composés. L'utilisation d'une procédure d'élimination accélérée pourrait diminuer ce risque, mais il pourrait aussi en résulter un retour de la maladie (notamment si le patient avait bien répondu au traitement par Tériflunomide Devatis).

Tériflunomide Devatis contient du lactose.

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 (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Population pédiatrique

Dans l'essai clinique chez l'enfant, des cas de pancréatites, certaines aiguës, ont été observés chez des patients recevant du tériflunomide (voir section «Effets indésirables»). Les symptômes cliniques comprenaient des douleurs abdominales, des nausées et/ou des vomissements. Les taux d'amylase et de lipase sériques étaient élevés chez ces patients. Le délai d'apparition allait de quelques mois à trois ans. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite. En cas de suspicion de pancréatite, les analyses des enzymes pancréatiques et des paramètres

biologiques associés doivent être effectuées. Si la pancréatite est confirmée, le tériflunomide doit être interrompu et une procédure d'élimination accélérée doit être instaurée (voir paragraphe ci-dessous). Une augmentation du taux de créatinine phosphokinase (CPK) a été rapportée chez 5,5 % des patients traités par tériflunomide contre 0 % des patients traités par placebo. La majorité des cas était associée à une activité physique documentée. Une corrélation avec la prise de tériflunomide ne peut toutefois pas être exclue. En cas de symptômes d'une possible atteinte musculaire (comme des douleurs musculaires, une faiblesse musculaire ou des crampes), des analyses de laboratoire doivent être réalisées pour déterminer le taux de CPK et d'autres valeurs biologiques. Des contrôles supplémentaires plus réguliers de la CPK peuvent être indiqués.

Procédure d'élimination accélérée: cholestyramine et charbon actif

Le tériflunomide est lentement éliminé du plasma. Si une diminution rapide des concentrations plasmatiques est nécessaire, une procédure d'élimination accélérée peut être utilisée.

Sans l'utilisation de l'élimination accélérée, il faudra huit mois en moyenne pour atteindre des concentrations plasmatiques inférieures à 0,02 mg/l. En raison des variations individuelles de la clairance cependant, cela peut prendre jusqu'à deux ans.

L'élimination du tériflunomide de la circulation peut être accélérée par l'administration de cholestyramine ou de charbon actif par interruption du processus de réabsorption au niveau intestinal. Les concentrations en tériflunomide mesurées pendant une procédure de 11 jours pour accélérer l'élimination du tériflunomide avec soit 4 g de cholestyramine trois fois par jour, 8 g de cholestyramine trois fois par jour ou 50 g de charbon actif deux fois par jour, après arrêt du traitement avec le tériflunomide, ont montré que ces schémas posologiques étaient efficaces pour accélérer l'élimination du tériflunomide, conduisant à une diminution de plus de 98% des concentrations plasmatiques en tériflunomide, la cholestyramine agissant plus rapidement que le charbon. Le choix entre les trois procédures d'élimination dépend de leur tolérabilité par le patient. Si la cholestyramine 8 g trois fois par jour n'est pas bien tolérée, la cholestyramine 4 g trois fois par jour peut être utilisée. Sinon, le charbon actif peut aussi être utilisé (les 11 jours ne sont pas nécessairement consécutifs à moins qu'il faille réduire rapidement la concentration plasmatique en tériflunomide).

Interactions

Interactions pharmacocinétiques d'autres substances sur le tériflunomide

Puissants inducteurs du cytochrome P450 (CYP) et des transporteurs:

La co-administration de doses répétées (600 mg une fois par jour pendant 22 jours) de rifampicine (un inducteur du CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A, ainsi que des transporteurs d'efflux que sont la glycoprotéine P [P-gp] et la protéine de résistance au cancer du sein [BCRP], et de tériflunomide (70 mg en administration unique) s'est traduite par une diminution d'environ 40% de l'exposition au tériflunomide. La rifampicine et d'autres puissants inducteurs connus du CYP et des transporteurs

comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis doivent être utilisés avec précaution pendant le traitement par tériflunomide.

Sur la base de données de recherche *in vitro*, le tériflunomide est un substrat de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), transporteur d'efflux. Les inhibiteurs de la BCRP (comme la ciclosporine, l'eltrombopag et le gefitinib) peuvent augmenter l'exposition au tériflunomide.

Il n'a pas été vérifié si le tériflunomide est un substrat pour d'autres transporteurs d'efflux (comme MRP2 (ABCC2) ou BSEP (ABCB11)). Des interactions des inhibiteurs de ces transporteurs avec l'élimination du tériflunomide ne peuvent pas être exclues. De même, il n'est pas exclu non plus que le tériflunomide inhibe ces transporteurs ou qu'il influence l'élimination d'autres substances via MRP2 et BSEP.

Antibiotiques:

L'excrétion par la bile est l'une des principales voies d'élimination de tériflunomide. On ne sait pas si le tériflunomide est excrété dans la bile comme une substance non métabolisée ou sous forme de glucuronide de tériflunomide bien que cette forme n'ait pas été détectée chez l'Homme, ni dans le plasma ni dans l'urine ni dans les selles.

Le glucuronide de tériflunomide pourrait être hydrolysé par l'activité β -glucuronidase associée à la flore intestinale, de sorte que, une fois encore, du tériflunomide non métabolisé subit une réabsorption (cycle entéro-hépatique (voir «Pharmacocinétique»)).

Si le métabolite glucuronide était présent dans la bile, l'administration concomitante de tériflunomide avec des antibiotiques pris sur une longue période, qui endommagent la flore intestinale et affectent l'activité de la β -glucuronidase, pourrait diminuer la libération de tériflunomide sous forme glucuronide, réduire ainsi le recyclage entéro-hépatique et augmenter l'excrétion de tériflunomide. En conséquence, il ne peut être exclu que la co-administration de tériflunomide avec des antibiotiques pris de façon chronique réduise l'exposition et l'efficacité du tériflunomide.

Par conséquent, la co-administration prolongée de tériflunomide avec des antibiotiques qui influent sur la flore intestinale devrait être entreprise avec prudence et la mesure des concentrations plasmatiques de tériflunomide devrait être envisagée.

Interactions pharmacocinétiques du tériflunomide sur d'autres substances

Effet du tériflunomide sur le substrat du CYP2C8: répaglinide

Il a été observé une augmentation de la C_{max} et de l'AUC moyennes du répaglinide (1,7 et 2,4 fois, respectivement), après des administrations répétées de tériflunomide, ce qui suggère que le tériflunomide est un inhibiteur modéré du CYP2C8 *in vivo*. Par conséquent, les médicaments métabolisés par le CYP2C8, comme le répaglinide, le paclitaxel, la pioglitazone ou la rosiglitazone, doivent être utilisés avec précaution pendant le traitement par tériflunomide.

Effet du tériflunomide sur la warfarine

Une diminution de 25% du pic de l'INR (International Normalized Ratio) a été observée lors de la co-administration du tériflunomide avec la warfarine comparativement à la warfarine seule. Par conséquent, il est recommandé de procéder à un suivi et une surveillance étroite de l'INR lorsque la warfarine ou des produits ayant des propriétés anti-vitamine K similaires comme la phenprocoumone sont co-administrés avec le tériflunomide (voir section «Mises en garde et précautions»).

Effet du tériflunomide sur les contraceptifs oraux:

Il a été observé une augmentation de la C_{max} et de l'AUC₀₋₂₄ moyennes de l'éthinylestradiol (1,58 et 1,54 fois, respectivement) et de la C_{max} et de l'AUC₀₋₂₄ du lévonorgestrel (1,33 et 1,41 fois, respectivement) après des administrations répétées de tériflunomide. Bien que l'on ne s'attende pas à ce que cette interaction du tériflunomide ait un impact défavorable sur l'efficacité des contraceptifs oraux, il convient de prendre en considération le type de contraceptif oral utilisé en association avec le tériflunomide.

Effet du tériflunomide sur le substrat du CYP1A: caféine

Des administrations répétées de tériflunomide ont réduit la C_{max} et l'AUC moyennes de la caféine (substrat du CYP1A2) de 18% et 55% respectivement, ce qui suggère que le tériflunomide pourrait être un inducteur modéré du CYP1A2 in vivo. Par conséquent, les médicaments métabolisés par le CYP1A2 (comme la duloxétine, l'alosétron, la théophylline et la tizanidine) doivent être utilisés avec précaution pendant le traitement par tériflunomide, car ce dernier peut entraîner une baisse de l'efficacité de ces produits.

Effet du tériflunomide sur les substrats de l'Organic Anion Transporteur 3 (OAT3):

Il a été observé une augmentation de la C_{max} et de l'AUC moyennes du céfaclor (1,43 et 1,54 fois, respectivement), après des administrations répétées de tériflunomide, ce qui suggère que le tériflunomide est un inhibiteur de l'OAT3 in vivo. Par conséquent, il convient d'être prudent quand le tériflunomide est co-administré avec des substrats de l'OAT3 comme le céfaclor, la pénicilline G, la ciprofloxacine, l'indométhacine, le kétoprofène, le furosémide, la cimétidine, le méthotrexate ou la zidovudine, étant donné que le tériflunomide peut entraîner une augmentation de l'exposition à ces substances.

Effet du tériflunomide sur la Protéine de Résistance au Cancer du Sein (BCRP) et/ou sur les substrats de l'Organic Anion Transporteur polypeptide B1 et B3 (OATPB1/B3):

Il a été observé une augmentation de la C_{max} et de l'AUC moyennes de la rosuvastatine (2,65 et 2,51 fois, respectivement), après des administrations répétées de tériflunomide. Cependant, il n'y a pas eu d'impact apparent de cette augmentation de l'exposition plasmatique de rosuvastatine sur l'activité de l'HMG-CoA réductase (Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A réductase). Pour la rosuvastatine, une diminution de la dose de 50% est recommandée en cas de co-administration avec le tériflunomide. Pour les autres substrats de la BCRP (par exemple, méthotrexate, topotecan, sulfasalazine,

daunorubicine, doxorubicine) et des OATP, notamment les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (par exemple, simvastatine, atorvastatine, pravastatine, méthotrexate, natéglinide, répaglinide, rifampine), l'administration concomitante avec le tériflunomide devrait également être menée avec prudence. Une surveillance étroite chez les patients des signes et symptômes d'une exposition excessive aux médicaments est recommandée ainsi qu'une réduction de la dose si nécessaire.

Grossesse, Allaitement

Grossesse

Les données cliniques sont limitées. Les données provenant d'essais cliniques et de rapports de pharmacovigilance portant sur >150 grossesses de patientes traitées avec du tériflunomide et >300 grossesses de patientes traitées par léflunomide n'ont pas révélé un taux augmenté de malformations congénitales ou de fausses couches à la suite d'une exposition à la tériflunomide au début du premier trimestre lorsqu'elle est suivie d'une procédure d'élimination accélérée. Aucun type particulier de malformation congénitale n'a été observé chez l'humain. Les limites de ces données sont dues au nombre insuffisant de grossesses déclarées sur lesquelles tirer des conclusions, la courte durée d'exposition aux médicaments durant les grossesses signalées ce qui empêche une évaluation complète des risques pour le fœtus, des rapports incomplets, et l'incapacité de contrôler les facteurs confondants (comme par exemple une maladie maternelle sous-jacente et la prise concomitante de médicament).

Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir «Données précliniques»).

Le tériflunomide ne doit pas être administré à la femme enceinte ou à la femme en âge de procréer qui n'utiliserait pas une méthode fiable de contraception pendant le traitement et jusqu'à la diminution du taux au-dessous de 0,02 mg/l (période d'attente ou procédure d'élimination accélérée; voir «Pharmacocinétique»).

Avant de débuter un traitement par le tériflunomide il faut s'assurer que la patiente ne soit pas enceinte. Il est recommandé que les femmes en âge de procréer ne reçoivent Tériflunomide Devatis qu'après confirmation qu'elles utilisent une méthode contraceptive fiable. Les patientes doivent être informées qu'en cas de retard menstruel, ou autre motif faisant suspecter une grossesse, elles doivent avertir immédiatement leur médecin pour faire pratiquer un test de grossesse. Si celui-ci est positif, le médecin et la patiente doivent discuter du risque pour la grossesse en cours.

Si Tériflunomide Devatis est interrompu, les femmes doivent poursuivre une méthode de contraception jusqu'à ce que les concentrations plasmatiques en tériflunomide soient inférieures à 0,02 mg/l.

Les femmes qui envisagent une grossesse ou qui sont enceintes doivent être informées qu'une procédure d'élimination accélérée peut être utilisée pour réduire rapidement les concentrations plasmatiques en tériflunomide. Sans la procédure d'élimination accélérée, il faut en moyenne huit mois pour atteindre des concentrations plasmatiques inférieures à 0,02 mg/l. En raison des variations

individuelles de la clairance du médicament, les concentrations plasmatiques en tériflunomide peuvent devoir être vérifiées jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement. L'élimination accélérée peut être utilisée à tout moment après l'arrêt de Tériflunomide Devatis.

Utilisation chez les hommes

Le risque de toxicité embryo-foetale d'origine masculine à cause du traitement par le tériflunomide est considéré comme faible. On estime que l'exposition plasmatique de la femme via le sperme d'un patient traité est 100 fois plus faible que l'exposition plasmatique à l'état d'équilibre après une administration orale de 14 mg de tériflunomide.

Allaitement

Les études animales ont montré une excrétion du tériflunomide dans le lait. En revanche, on ignore si ce produit est excrété dans le lait humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et en raison de graves réactions indésirables potentielles chez les nourrissons, les femmes ne doivent pas allaiter lorsqu'elles sont traitées par le tériflunomide.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Tériflunomide Devatis n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Dans le cas d'effets indésirables tels que des vertiges qui ont été rapportés avec le léflunomide (la molécule mère), la capacité du patient à se concentrer et à réagir convenablement peut être altérée. Dans de tels cas, les patients doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

Adultes

Un total de 525 patients a été exposé au tériflunomide 14 mg une fois par jour pendant une durée médiane d'environ deux ans au cours de deux études cliniques contrôlées par placebo (415 patients) et d'une étude avec comparateur actif (110 patients) menées chez des patients atteints d'une forme récurrente de SEP (RMS).

L'analyse combinée des études contrôlées par placebo a reposé sur 2047 patients présentant une sclérose en plaques récurrente traités avec du tériflunomide (7 mg ou 14 mg une fois par jour). Dans cette population retenue pour l'analyse d'innocuité, les réactions indésirables les plus couramment rapportées dans le groupe tériflunomide 14 mg versus le groupe placebo ont été les suivantes: céphalées (15,7% versus 15,0%), diarrhées (13,6% versus 7,5%), augmentation des ALAT (15,0% versus 8,9%), nausées (10,7% versus 7,2%) et alopécie (13,5% versus 5,0%). En général, les céphalées, les diarrhées, les nausées et l'alopécie ont été légères à modérées, transitoires et ont peu souvent conduit à l'interruption du traitement.

Les effets indésirables rapportés avec le tériflunomide 14 mg à un taux $\geq 1\%$ supérieur au placebo, au cours des études contrôlées contre placebo, sont présentées ci-dessous. Les fréquences ont été définies à l'aide des conventions suivantes: très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); occasionnels ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1000$); très rares ($< 1/10'000$); inconnus (impossible à estimer à partir des données disponibles). À l'intérieur de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables ont été classées par ordre de gravité décroissante.

Liste récapitulative des réactions indésirables

Infections et infestations (voir «Mises en garde et précautions»)

Fréquents: grippe, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, bronchite, sinusite, pharyngite, cystite, gastroentérite virale, herpès labial, infection dentaire, laryngite, pied d'athlète.

Fréquence inconnue: infections sévères y compris les sepsis.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents: neutropénie (voir «Mises en garde et précautions»).

Affections du système immunitaire

Fréquent: allergie saisonnière.

Fréquence inconnue: réactions d'hypersensibilité (immédiate ou retardée), y compris l'anaphylaxie et l'angioedème.

Affections psychiatriques

Fréquent: anxiété.

Affections du système nerveux

Très fréquents: céphalées (15,7%).

Fréquents: paresthésie, sciatique, syndrome du canal carpien.

Occasionnels: hyperesthésie, névralgie, neuropathie périphérique.

Affections cardiaques

Fréquents: palpitations.

Affections vasculaires

Fréquents: hypertension (voir «Mises en garde et précautions»).

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: diarrhées (13,6%), nausées (10,7%).

Fréquents: douleurs abdominales hautes, vomissements, douleurs dentaires.

Fréquence inconnue: pancréatite, stomatite, colite.

Affections hépatobiliaires

Très fréquents: alanine aminotransférase augmentée (15,0%).

Fréquents: gamma-glutamyltransférase augmentée (voir «Mises en garde et précautions»), aspartate aminotransférase augmentée (voir «Mises en garde et précautions»).

Fréquence inconnue: lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite aiguë.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents: alopecie (13,5%).

Fréquents: éruption cutanée, acné.

Fréquence inconnue: réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie), psoriasis (incluant psoriasis pustuleux et psoriasis unguéal), maladies des ongles (incluant onycholyse et onychomadèse).

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquents: douleurs musculo-squelettiques, myalgies, arthralgies.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquents: pollakiurie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquents: ménorragie.

Troubles généraux

Fréquents: douleur.

Investigations

Fréquents: perte de poids, diminution du nombre des neutrophiles (voir «Mises en garde et précautions»), diminution du nombre des leucocytes (voir «Mises en garde et précautions»), élévation de la créatine phosphokinase dans le sang.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Occasionnels: douleur post-traumatique.

Décès d'origine cardiovasculaire

Quatre décès d'origine cardiovasculaire, y compris trois morts subites et un infarctus du myocarde chez un patient ayant des antécédents d'hyperlipidémie et d'hypertension, ont été rapportés chez environ 2600 patients exposés au tériflunomide dans la phase de précommercialisation. Ces décès d'origine cardiovasculaire sont survenus au cours des études d'extension non contrôlées, un à neuf ans après le début du traitement. La relation entre le tériflunomide et les décès d'origine cardiovasculaire n'a pas été établie.

Hypophosphatémie

Dans les essais cliniques, 18% des sujets traités par tériflunomide ont eu une hypophosphatémie légère ($\geq 0,6$ mmol/l et $<$ limite inférieure de la normale), comparativement à 9% des sujets du groupe

placebo; 5% des sujets traités par tériflunomide avait une hypophosphatémie modérée ($\geq 0,3$ mmol/l et $< 0,6$ mmol/l), comparativement à 1% des sujets traités par placebo. Aucun sujet dans les deux groupes de traitement n'a eu un taux de phosphore sérique $< 0,3$ mmol/l.

Les effets indésirables graves mentionnés dans la section «Mises en garde et précautions»

Réactions hépatiques, effets sur la tension artérielle, infections, effets hématologiques, réactions cutanées, neuropathie périphérique, insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie, effets respiratoires (maladies pulmonaires interstitielles).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Alopécie

Une alopécie a été rapportée, sous la forme d'un amincissement des cheveux, d'une diminution de la densité de la chevelure, d'une perte de cheveux, associés ou non à des modifications de la texture des cheveux, chez 15,2% des patients traités par 14 mg de tériflunomide contre 4,3% des patients traités par le placebo. Dans la plupart des cas le phénomène était diffus ou généralisé à tout le cuir chevelu (aucune perte complète des cheveux n'a été rapportée) avec une probabilité d'apparition élevée au cours des six premiers mois et une résolution spontanée en cours de traitement pour certains patients. Le taux d'arrêt du traitement en raison de l'alopécie a été de 1,5% dans le groupe tériflunomide 14 mg et de 0% dans le groupe placebo.

Effets hépatiques

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

ALAT augmentées (sur base des résultats de laboratoire) par rapport aux valeurs initiales – Population de sécurité d'emploi des études contrôlées contre placebo		
	Placebo (N=997)	Tériflunomide 14 mg (N=1002)
	66/994	
>3 LSN	(6,6%)	80/999 (8,0%)
	37/994	
>5 LSN	(3,7%)	31/999 (3,1%)
	16/994	
>10 LSN	(1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 LSN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALAT >3 LSN et Bilirubine totale >2 LSN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

De faibles augmentations des transaminases et des ALAT inférieures ou égales à 3 fois la LSN ont été plus fréquemment observées dans les groupes traités par tériflunomide que dans le groupe placebo. La fréquence des élévations supérieures à 3 fois la LSN était comparable entre les groupes de traitement. Ces élévations de transaminases sont généralement survenues au cours des 6

premiers mois de traitement et étaient réversibles après l'arrêt du traitement avec un retour à la normale dans un délai de plusieurs mois à plusieurs années.

Effets sur la pression artérielle

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

- 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 contre placebo, il n'a pas été observé d'augmentation du nombre d'infection grave 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 commercialisation.

Effets hématologiques

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

Neuropathie périphérique

Dans les études contrôlées contre placebo, des cas de neuropathie périphérique, y compris de polyneuropathie et de mononeuropathie (par exemple syndrome du canal carpien), ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par le tériflunomide que chez les patients du groupe placebo. Dans les études pivots contrôlées contre placebo, des cas de neuropathie périphérique ont été confirmés par des études de conduction nerveuse chez 1,9% (17 patients) des sujets traités par du tériflunomide 14 mg, contre 0,4% (4 patients) 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 patients après l'arrêt du traitement. Tous les cas de neuropathie périphérique n'ont pas été résolus avec la poursuite du traitement.

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

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

Réactions cutanées sévères

Des cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés avec le tériflunomide depuis la commercialisation (voir section «Mises en garde et précautions»).

Asthénie

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

Population pédiatrique

Le profil de sécurité d'emploi 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 section «Mises en garde et précautions») et d'un traitement adapté.

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

- Une alopécie a été rapportée chez 22,0 % des patients traités par tériflunomide contre 12,3 % des patients traités par 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 était 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.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Il n'existe aucune expérience concernant le surdosage ou l'intoxication par le tériflunomide chez les êtres humains. L'administration chez des sujets adultes sains de 70 mg par jour de tériflunomide pendant 14 jours a été bien tolérée.

En cas de surdosage ou de toxicité, la cholestyramine ou le charbon actif sont recommandés pour accélérer l'élimination (voir section «Mises en garde et précautions»).

Propriétés/Effets

Code ATC

L04AA31

Mécanisme d'action

Le tériflunomide est un agent immunomodulateur ayant des propriétés anti-inflammatoires, qui inhibe sélectivement et réversiblement une enzyme mitochondriale, la dihydroorotate déhydrogénase (DHO-DH), nécessaire à la synthèse de novo de la pyrimidine. Par conséquent, le tériflunomide bloque l'activation et la prolifération des lymphocytes stimulés qui ont besoin de la synthèse de novo de la pyrimidine pour se développer. Les cellules en division lente ou en repos qui dépendent de la voie de recyclage pour la synthèse de la pyrimidine ne sont pas affectées par le tériflunomide. Le mécanisme exact par lequel le tériflunomide exerce ses effets thérapeutiques en cas de SEP n'est pas complètement élucidé, il pourrait comporter une réduction du nombre de lymphocytes activés dans le système nerveux central (SNC). Il est probable que le tériflunomide diminue en périphérie le nombre de lymphocytes activés disponibles pour migrer vers le SNC.

Pharmacodynamique

Système immunitaire

Effets sur le nombre de cellules immunitaires dans le sang: au cours des études contrôlées par placebo, le tériflunomide 14 mg une fois par jour a conduit à une légère réduction moyenne de la

numération lymphocytaire, de moins de $0,3 \times 10^9/l$, qui s'est produite au cours des trois premiers mois de traitement puis s'est maintenue jusqu'à la fin de celui-ci.

Prolongation potentielle de l'intervalle QT

Au cours d'une étude approfondie de l'intervalle QT, contrôlée par placebo, menée chez des sujets sains, le tériflunomide à des concentrations moyennes à l'état d'équilibre n'a pas présenté de potentiel de prolongation de l'intervalle QTcF par rapport au placebo. La différence la plus importante apparée dans le temps entre le tériflunomide et le placebo a été de 3,45 ms, avec 6,45 ms comme limite supérieure de l'IC à 90%. De plus, aucune valeur de l'intervalle QTcF n'a été ≥ 480 ms et aucune modification par rapport à la valeur initiale n'a été >60 ms.

Effet sur les fonctions tubulaires rénales

Au cours des études contrôlées par placebo, des diminutions moyennes des concentrations sériques en acide urique de l'ordre de 20 à 30% ont été observées chez les patients traités par le tériflunomide par rapport au placebo. Les diminutions moyennes des concentrations sériques en phosphore ont été d'environ 10% dans le groupe tériflunomide par rapport au groupe placebo. Ces effets sont considérés comme liés à une augmentation de l'excrétion tubulaire rénale et non à des modifications des fonctions glomérulaires.

Efficacité clinique

Adultes

L'efficacité de tériflunomide a été démontrée dans l'étude EFC6049/TEMSO qui a évalué des administrations quotidiennes de tériflunomide 7 mg et 14 mg en comparaison avec le placebo chez des patients atteints de SEP récurrente et dans une étude de phase III (TOPIC) contrôlées contre placebo chez des patients atteints de SEP à un stade précoce (i.e. avec un 1er évènement clinique).

Étude EFC6049/TEMSO

Au total, 1088 patients atteints de SEP récurrente ont été randomisés pour recevoir 7 mg (n= 366) ou 14 mg (n= 359) de tériflunomide ou un placebo (n=363) pendant 108 semaines. Tous les patients avaient fait l'objet d'un diagnostic définitif de SEP (basé sur les critères de McDonald) et présentaient une évolution clinique récidivante, avec ou sans progression; ils avaient fait au moins une rechute au cours de l'année précédant l'essai ou au moins deux rechutes au cours des deux années précédant l'essai. A l'inclusion, les patients présentaient un score de cotation du handicap (EDSS) $\leq 5,5$. L'âge moyen de la population de l'étude était de 37,9 ans. Les résultats de l'étude sont présentés au Tableau 1.

Tableau 1 – Résultats cliniques et IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) de l'étude EFC6049/TEMSO

Information professionnelle des médicaments à usage humain

	Tériflunomide 14 mg (N=358*)	Placebo (N=363)	Tériflunomide 14 mg versus Placebo
<i>Critères d'évaluation cliniques</i>			
Taux de rechute annualisé: ajusté(critère principal)	0,369	0,539	RR ^a (KI 95%): 0,69 (0,55; 0,85) 0,0005 ^b
Pourcentage de patients sans rechute à la semaine 108	56,5%	45,6%	HR ^c (KI 95%): 0,72 (0,58; 0,90) 0,0030 ^b
Probabilité de progression du handicap à la semaine 108	20,2%	27,3%	HR ^c (KI 95%): 0,70 (0,51; 0,97) 0,0279 ^b
<i>Critère d'évaluation IRM</i>			
Charge de morbidité (ml) (CDM) Evolution moyenne (ET) par rapport à la valeur initiale à la semaine 108	0,723 (7,59)	2,208 (7,00)	RR ^a (KI 95%): 0,327 (0,059; 0,646) 0,0003 ^b
Nombre de lésions T1 prenant le Gadolinium à l'examen IRM à la semaine 108	0,261	1,331	RR ^a (KI 95%): 0,196 (0,120; 0,321) <0,0001 ^b
<i>Volume des lésions hypo-intenses T1 (ml)</i>			
Evolution moyenne (ET) par rapport à la valeur initiale à la semaine 108	0,331 (1,012)	0,533 (1,063)	LS ^d différence moyenne (SE) par rapport au placebo: -0,030 (0,013) 0,0161 ^b
Evolution moyenne (ET) LS par rapport à la valeur initiale à la semaine 108	0,066 (0,009)	0,096 (0,009)	
* Un patient randomisé au tériflunomide 14 mg n'a pas été traité			
^a risque relatif			
^b valeur de p			

^c rapport de risque (Hazard Ratio)

^d moindre carré (Least-Squares)

ET: Ecart Type

IC: Intervalle de Confiance

Les résultats de suivi à long terme de l'étude de sécurité TEMSO (durée médiane globale du traitement d'environ 5 ans, durée maximale de traitement d'environ 8,5 ans) n'ont pas révélé de résultats d'innocuité nouveaux ou inattendus.

Étude EFC6260/TOPIC

L'étude TOPIC était une étude en double aveugle contrôlée versus 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 atteints de SEP débutante (i.e. avec un 1er évènement clinique). Un premier épisode neurologique est apparu chez les patients dans les 90 jours de randomisation, avec deux lésions T2 ou plus, d'au moins 3 mm de diamètre, caractéristiques de la SEP. Le critère primaire était le délai de survenue d'un second évènement clinique (rechute).

Au total, 618 patients ont été randomisés pour recevoir du tériflunomide 7 mg (n= 205) ou 14 mg (n= 216) ou le placebo (n= 197). L'âge moyen de la population étudiée était de 32,1 ans. Le risque d'apparition d'un second évènement clinique sur 2 ans ou d'une nouvelle lésion IRM (nouvelle lésion T1 rehaussée au Gd ou nouvelle lésion T2) était significativement réduit dans les groupes tériflunomide 7 mg et 14 mg en comparaison au placebo.

Les résultats de l'étude TOPIC ont confirmé l'efficacité du tériflunomide chez les patients atteints de SEP rémittente (incluant les SEP rémittentes à un stade précoce ayant eu un 1er évènement clinique et des lésions IRM).

L'activité du tériflunomide évaluée par IRM a également été montrée au cours d'une étude de phase 2. Un total de 179 patients a reçu 7 mg (n= 61) ou 14 mg (n= 57) de tériflunomide ou un placebo (n= 61) pendant 36 semaines. Le nombre moyen de lésions actives uniques par examen IRM cérébral pendant la période de traitement de 36 semaines a été inférieur chez les patients traités avec le tériflunomide 14 mg (0,98) par rapport au placebo (2,69), la différence étant statistiquement significative (p= 0,0052).

L'efficacité du tériflunomide a été comparée à celle d'un interféron bêta-1a par voie sous-cutanée (à la posologie recommandée de 44 µg trois fois par semaine) chez 324 patients randomisés au cours d'une étude (TENERE) dont la durée minimum de traitement était de 48 semaines (114 semaines au maximum). Le risque d'échec (rechute confirmée ou interruption permanente du traitement selon l'évènement qui survient le premier) constituait le critère d'évaluation principal. Le tériflunomide 14 mg/jour n'a pas été statistiquement supérieur à l'interféron bêta-1a pour le critère d'évaluation principal: le pourcentage des patients présentant un échec du traitement à la semaine 96, estimé à l'aide de la méthode Kaplan-Meier a été de 41,1% versus 44,4% (tériflunomide 14 mg versus interféron bêta-1a, p= 0,5953).

Enfants (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. Elle a évalué des doses quotidiennes uniques de tériflunomide (ajustées pour atteindre une exposition équivalente à la dose de 14 mg chez les adultes) pendant une période allant jusqu'à 96 semaines, suivie d'une étude ouverte. Tous les patients avaient connu au moins une rechute sur un an ou au moins deux rechutes sur deux ans avant l'étude. Des évaluations neurologiques ont été effectuées lors du dépistage et toutes les 24 semaines jusqu'à la fin de l'étude, ainsi que lors de visites non programmées en cas de suspicion de rechute. Les patients présentant une rechute clinique ou une activité IRM élevée d'au moins 5 nouvelles lésions T2 ou des lésions en expansion sur 2 imageries consécutives ont été transférés avant la durée totale de 96 semaines à l'étude ouverte pour garantir un traitement actif. Le principal critère d'évaluation était le délai avant la première rechute clinique après la randomisation. Le délai avant la première rechute clinique confirmée ou une activité IRM élevée a été prédéfini comme une analyse de sensibilité parce que cela comprend à la fois les conditions cliniques et IRM déterminant pour le passage à l'étude ouverte.

Au total, 166 patients ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir le tériflunomide (n=109) ou le placebo (n=57). À l'entrée, les patients de l'étude avaient un score EDSS ≤ 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 la moyenne des lésions augmentant le Gd-T1 par IRM était de 3,9 lésions au départ. Tous les patients présentaient une SEP récurrente et rémittente avec un score EDSS médian de 1,5 au départ. La durée moyenne du traitement a été de 362 jours sous placebo et de 488 jours sous tériflunomide. Le passage de la période en double aveugle au traitement ouvert en raison de la forte activité de l'IRM a été plus fréquent que prévu, et plus fréquent et plus précoce dans le groupe placebo que dans le groupe tériflunomide (26% sur le placebo, 13% sur le tériflunomide). La tériflunomide a réduit le risque de rechute clinique de 34% par rapport au placebo, sans atteindre la signification statistique ($p = 0,29$) (tableau 2). Dans l'analyse de sensibilité prédéfinie, le tériflunomide a démontré une réduction statistiquement significative du risque combiné de rechute clinique ou d'activité IRM élevée de 43 % par rapport au placebo ($p = 0,04$) (tableau 2). Le tériflunomide a réduit de manière significative le nombre de nouvelles lésions T2 et de lésions en expansion de 55% ($p=0,0006$), et le nombre de lésions T1 augmentant le gadolinium de 75% ($p < 0,0001$) (tableau 2).

Tableau 2 – Résultats cliniques et IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) de l'étude EFC 11759/TERIKIDS

	Tériflunomide (N=109)	Placebo (N=57)
<i>Critères d'évaluation cliniques</i>		

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Délai avant la première rechute clinique confirmée	0,39 (0,29; 0,48)	0,53 (0,36; 0,68)
Probabilité (95%CI) de rechute confirmée à la semaine 96		
Hazard Ratio (95% CI)	0,66 (0,39; 1,11) [^]	
Délai avant la première rechute clinique confirmée ou activité IRM élevée	0,51 (0,41; 0,60)	0,72 (0,58; 0,82)
Probabilité (95%CI) de rechute confirmée ou d'activité IRM élevée à la semaine 96		
Hazard Ratio (95% CI)	0,57 (0,37; 0,87) [*]	
<i>Critère d'évaluation IRM</i>		
Nombre ajusté de nouvelles lésions T2 ou de lésions élargies	4,74 (2,12; 10,57)	10,52 (4,71; 23,50)
Estimation (IC 95%)		
Risque relatif (IC à 95 %)	0,45 (0,29; 0,71) ^{**}	
Nombre corrigé de lésions aggravant la GD T1	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Estimation (IC 95%)		
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

Pharmacocinétique

Absorption

Le temps médian pour atteindre les concentrations plasmatiques maximums survient entre 1 et 4 heures après l'administration répétée d'une dose de tériflunomide par voie orale, avec une biodisponibilité élevée (~100%).

La nourriture n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du tériflunomide. Après la prise orale d'une dose unique de 14 mg chez des sujets sains, on a mesuré des concentrations plasmatiques maximales de tériflunomide de 1,66 à 2,25 µg/ml et une AUC_{0-72 h} de 74,5 à 102 µg*h/ml.

À partir des paramètres pharmacocinétiques moyens prévisibles calculés à l'aide de l'analyse pharmacocinétique de population (PopPK) sur les données des volontaires sains et des patients

atteints de SEP, on constate une atteinte lente des concentrations à l'état d'équilibre (c'est-à-dire ~100 jours (3,5mois) pour atteindre 95% des concentrations à l'état d'équilibre) et le rapport d'accumulation estimé de l'AUC est de ~34 fois. L'analyse PopPK abouti à l'état d'équilibre à une concentration plasmatique moyenne maximale (C_{max} , SS, (CV %)) de 45,3 (64,9) µg/ml et une exposition moyenne ($AUC_{0-24 h}$, SS (CV%)) de 1070 (65,9) µg*h/ml.

Distribution

Le tériflunomide est fortement lié aux protéines plasmatiques (>99%), probablement à l'albumine et il est principalement distribué dans le plasma. Le volume de distribution est faible (11 l) après une administration intraveineuse (i.v.) unique. Le tériflunomide subit un cycle entéro-hépatique.

Métabolisme

Le tériflunomide est modérément métabolisé et c'est le seul composé détecté dans le plasma. La principale voie de biotransformation du tériflunomide est l'hydrolyse, l'oxydation ne constituant qu'une voie mineure. Les voies secondaires sont l'oxydation, la N-acétylation et la sulfoconjugaison. La glucuronidation du tériflunomide ne peut pas être exclue.

On ignore quelles sont les enzymes impliquées dans le métabolisme du tériflunomide.

Élimination

Le tériflunomide est éliminé (a) par sécrétion dans la bile sous forme inchangée ou probablement sous forme de glucuronide et éventuellement par la sécrétion directe dans le tractus gastrointestinal, et (b) par excrétion rénale de ses métabolites.

Le tériflunomide est un substrat du transporteur d'efflux qu'est la BCRP, qui pourrait être impliquée dans la sécrétion. Sur 21 jours, 60,1% de la dose administrée sont excrétés via les fèces (37,5%) et l'urine (22,6%). Après la procédure d'élimination accélérée par la cholestyramine, une quantité supplémentaire de 23,1% est récupérée (principalement dans les fèces). Sur la base des prévisions individuelles des paramètres pharmacocinétiques du tériflunomide à l'aide du modèle PopPK chez les volontaires sains et les patients atteints de SEP, la $t_{1/2}$ médiane était de ~19 jours après des administrations répétées de 14 mg. Après une administration i.v. unique, la clairance corporelle totale du tériflunomide est de 30,5 ml/h.

Procédure d'élimination accélérée: cholestyramine et charbon actif

Le tériflunomide est lentement éliminé du plasma. Si une diminution rapide des concentrations plasmatiques est nécessaire, une procédure d'élimination accélérée peut être utilisée (voir section «Mises en garde et précautions»).

Cinétique pour certains groupes de patients

Linéarité/non-linéarité

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

Caractéristiques des groupes spécifiques de patients

Sexe et personnes âgées

La pharmacocinétique du tériflunomide chez les enfants de moins de 10 ans ou les personnes âgées (>65 ans) n'a pas été étudiée.

Plusieurs sources de variabilité intrinsèque ont été identifiées chez les sujets sains et ceux atteints de SEP, sur la base de l'analyse PopPK: âge, poids, sexe (chez les femmes, la clairance était 23% plus faible que chez les hommes) et concentrations en albumine et bilirubine. Néanmoins, leur impact sur l'exposition au tériflunomide demeure limité ($\leq 31\%$).

Pédiatrie

Chez les patients pédiatriques avec un poids corporel >40 kg traités avec 14 mg de tériflunomide une fois par jour, les expositions à l'état d'équilibre se situaient dans la fourchette observée chez les patients adultes traités avec le même schéma posologique.

Chez les patients pédiatriques avec un poids corporel ≤ 40 kg traités avec 14 mg de tériflunomide tous les deux jours (sur la base de simulations) ou 7 mg une fois par jour (sur la base de données cliniques et de simulations limitées), les expositions à l'état d'équilibre se situaient dans la fourchette observée chez les patients adultes traités avec 14 mg une fois par jour.

Insuffisance hépatique

Une insuffisance hépatique légère ou modérée n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique du tériflunomide. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est prévu chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Cependant, le tériflunomide est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (voir section «Contre-indications»).

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale grave n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique du tériflunomide. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est prévu chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave.

Données précliniques

Toxicité en cas d'administrations répétées

Des administrations orales répétées de tériflunomide à des souris, des rats et des chiens pendant trois, six et douze mois respectivement ont révélé que les principales cibles de la toxicité étaient la moelle osseuse, les organes lymphoïdes, la cavité orale/le tractus gastro-intestinal, les organes reproducteurs et le pancréas. La preuve d'un effet oxydatif sur les érythrocytes a également été observée. Une anémie, une diminution des numérations plaquettaires et des effets sur le système

immunitaire, dont leucopénie, lymphopénie et infections secondaires, ont été liés aux effets sur la moelle osseuse et/ou les organes lymphoïdes. La majorité de ces effets reflète le mode d'action de base du composé (inhibition des cellules en division). Les animaux sont plus sensibles à la pharmacologie et, par conséquent, à la toxicité du tériflunomide que les êtres humains. Par conséquent, une toxicité a été observée chez les animaux à des doses équivalentes aux doses thérapeutiques humaines.

Mutagénicité

Le tériflunomide n'a pas été mutagène in vitro ou clastogène in vivo. La clastogénicité observée in vitro a été considérée comme étant un effet indirect lié au déséquilibre du pool des nucléotides résultant de la pharmacologie de l'inhibition de la DHO-DH. Le métabolite mineur TFMA (4-trifluorométhylaniline) a provoqué une mutagénicité et une clastogénicité in vitro mais pas in vivo.

Carcinogénicité

Aucune preuve de carcinogénicité n'a été observée au cours des deux années d'analyses biologiques menées chez les rats et les souris.

Toxicité de reproduction

La fertilité n'a pas été affectée chez les rats malgré les effets indésirables du tériflunomide sur les organes reproducteurs mâles, dont une diminution de la numération des spermatozoïdes (-12.5%). Le tériflunomide a été embryotoxique et tératogène chez les rats et les lapins à des doses comprises dans la marge thérapeutique humaine.

Lorsque le tériflunomide a été administré à des rates gravides pendant toute la période de l'organogenèse, une incidence élevée de malformations fœtales (principalement craniofaciale, axiale et des défauts squelettiques appendiculaires) et la mort in-utero ont été observés à des doses non associées à une toxicité maternelle. L'administration de tériflunomide à des lapines gravides pendant la période de l'organogenèse a entraîné une incidence élevée de malformation du fœtus (principalement craniofaciale, axiale et défauts squelettiques appendiculaire) et la mort in-utero à des doses associées à une toxicité maternelle minimale.

Des effets indésirables sur la descendance ont également été observés quand le tériflunomide avait été administré à des rates en période de gestation ou de lactation.

Dans les études où le tériflunomide a été administré à des rats pendant la gestation et la lactation, des anomalies de croissance, des anomalies des yeux et de la peau, des malformations des membres et le décès postnatal ont été observés dans la descendance à des doses non associées à une toxicité maternelle.

Toxicité juvénile

Le tériflunomide (0,3, 3 ou 6 mg/kg/jour) a été administré par voie orale à de jeunes rats pendant 7 semaines, du sevrage à la maturité sexuelle. Il n'y a eu aucun effet négatif sur la croissance, le

développement physique ou neurologique, l'apprentissage et la mémoire, l'activité locomotrice, le développement sexuel ou la fertilité. Des effets sur les paramètres d'hématologie et de chimie clinique ont été observés à ≥ 3 mg/kg/jour. Une diminution de la réponse immunitaire à l'hémocyanine de patelle en trou de serrure (KLH), une forte diminution des concentrations d'IgM et d'IgG, et une augmentation marquée du nombre de lymphocytes B ont également été observées à ≥ 3 mg/kg/jour. Des changements microscopiques sont survenus dans la rate (augmentation de l'hémopoïèse et réduction très mineure de l'hyperplasie lymphoïde), les ganglions mésentériques et mandibulaires et les plaques de Peyer (réduction mineure des follicules germinatifs) à ≥ 3 mg/kg/jour. À la fin de la période de récupération de 8 semaines, tous les résultats se sont partiellement ou totalement inversés. Les effets étaient généralement similaires aux études précédentes menées sur des rats adultes, à une exception près. L'augmentation des cellules B observée chez les rats juvéniles n'a pas été observée chez les rats adultes. L'importance de cette différence est inconnue. L'exposition plasmatique à la dose sans effet nocif observé chez les rats juvéniles (0,3 mg/kg/jour) était inférieure à celle des enfants humains à la dose maximale recommandée pour l'homme (DMRH).

Remarques particulières

Incompatibilités

Sans objet.

Stabilité

Ce médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date indiquée après la mention «EXP» figurant sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver ne dépassant pas 30°C.

Conserver hors de la portée des enfants.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales

Numéro d'autorisation

69756 (Swissmedic).

Présentation

Tériflunomide Devatis comprimés pelliculés à 14 mg (pour administration quotidienne) : 28 et 84 [B].

Tériflunomide Devatis QOD comprimés pelliculés (pour administration tous les deux jours) : 28 [B]

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Décembre 2021.