



TOLÉRANCE GLOBALE¹

CE MÉDICAMENT FAIT L'OBJET D'UN PLAN DE GESTION DES RISQUES. LES OUTILS DE RÉDUCTION DU RISQUE DOIVENT ÊTRE CONSULTÉS AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT. LA CARTE PATIENT EST À REMETTRE À VOTRE PATIENT. POUR LES CONSULTER

Dans l'analyse poolée des études contrôlées *versus* placebo (2047 patients) et les données post-commercialisation :

→ **Effets indésirables les plus fréquents** (≥ 1/10) : céphalées, diarrhée, augmentation des ALAT*, nausées et amincissement du cheveu/diminution de la densité capillaire**.

→ **Événements indésirables fréquents** (≥ 1/100, < 1/10) : grippe, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, bronchite, sinusite, pharyngite, cystite, gastro-entérite virale, herpès buccal, infection dentaire, laryngite, tinea pedis (pied d'athlète), neutropénie, anémie, réactions allergiques légères, anxiété, paresthésies, sciatique, syndrome du canal carpien, palpitations, hypertension, douleurs abdominales hautes, vomissements, douleur dentaire, éruption cutanée, acné, douleur musculo-squelettique, myalgie, arthralgie, pollakiurie, ménorragie, douleur, asthénie, augmentation des Gamma-GT et ASAT, perte de poids, diminution des neutrophiles et des globules blancs, augmentation de la créatine phosphokinase (CPK).

En général, les céphalées, la diarrhée, les nausées et la diminution de la densité capillaire étaient d'intensité légère à modérée, transitoires et nécessitant rarement l'interruption du traitement.

→ EFFETS HÉPATIQUES

Faibles augmentations des transaminases et des ALAT inférieures ou égales à 3 fois la LSN*** plus fréquemment observées dans les groupes traités par térlflunomide que dans le groupe placebo. La fréquence des élévations supérieures à 3 fois la LSN était comparable entre les groupes de traitement. Des cas d'**hépatites médicamenteuses** ont été observés au cours du traitement par térlflunomide mettant parfois en jeu le pronostic vital. Le risque d'augmentation des enzymes hépatiques et d'hépatites médicamenteuses sous térlflunomide peut être augmenté chez les patients atteints d'un trouble hépatique préexistant, et/ou 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.

Les enzymes hépatiques doivent être dosées au moins toutes les 4 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement et régulièrement par la suite. En cas d'ALAT (SGPT)* augmentées entre 2 et 3 fois la LSN, le dosage doit être effectué toutes les semaines. Le traitement par térlflunomide 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), le traitement par térlflunomide doit être interrompu. En cas d'arrêt

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

→ AUGMENTATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

La pression artérielle peut augmenter au cours du traitement par le térlflunomide.

La pression artérielle doit être mesurée avant l'instauration du traitement par le térlflunomide et à intervalles réguliers par la suite. Toute élévation de la pression artérielle doit être prise en charge de façon appropriée.

→ HYPOPROTÉINÉMIE

Le térlflunomide est déconseillé chez les patients atteints d'hypoprotéinémie sévère.

→ INFECTIONS

Dans les études contrôlées *versus* placebo, il n'a pas été observé d'augmentation du nombre d'infections graves avec AUBAGIO® (2,7 %) comparé au groupe placebo (2,2 %). Des infections opportunistes graves sont apparues chez 0,2 % des patients dans chaque groupe de traitement.

Néanmoins compte tenu de l'effet immunomodulateur du térlflunomide, en cas d'infection grave il convient d'envisager une interruption du traitement, une procédure d'élimination accélérée peut être envisagée.

Des infections sévères incluant les sepsis, parfois d'évolution fatale ont été rapportées après la commercialisation.

L'instauration du traitement par le térlflunomide doit être retardée chez les patients atteints d'une infection active sévère non résolue. Les patients ayant un dépistage de tuberculose positif, doivent recevoir un traitement médical approprié avant l'instauration du traitement.

→ EFFETS HÉMATOLOGIQUES

Diminution moyenne du nombre des globules blancs inférieure à 15 % par rapport aux valeurs initiales observée dans les études cliniques contrôlées contre placebo.

Par mesure de précaution, il conviendra de disposer d'une numération formule sanguine complète avec numération plaquettaire récente avant d'instaurer un traitement et d'en réaliser en cours du traitement en fonction des signes et symptômes cliniques (par exemple infections). En cas de réactions hématologiques sévères, y compris de pancytopénie, AUBAGIO® et tout traitement myélosuppresseur concomitant doivent être interrompus et une procédure d'élimination accélérée du térlflunomide doit être envisagée.

→ RÉACTIONS CUTANÉES

Des cas de **réactions cutanées graves parfois fatales** ont été rapportés avec AUBAGIO® depuis sa commercialisation.

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, nécrolyse épidermique toxique [syndrome de Lyell] ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [Syndrome DRESS]), le térlflunomide 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 térlflunomide.

Une nouvelle poussée de **psoriasis** (notamment psoriasis pustuleux) et une aggravation d'un psoriasis préexistant ont été rapportées pendant l'utilisation de térlflunomide. Dans les études contrôlées *versus* placebo, la fréquence de psoriasis était respectivement de 0,3 %, 0,3 % et 0,4 % dans les groupes placebo, térlflunomide 7 mg et térlflunomide 14 mg.

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.

→ Des cas de **NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE** ont été observés. Le traitement a été arrêté chez 5 patients atteints de neuropathie périphérique traités par le térlflunomide 14 mg.

Si un patient sous AUBAGIO® développe une neuropathie périphérique confirmée, l'arrêt du traitement par AUBAGIO® et l'initiation d'une procédure d'élimination accélérée doivent être envisagés.

→ Un cas de **PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE (PID)** ainsi que des cas d'**HYPERTENSION PULMONAIRE** ont été rapportés après la commercialisation.

L'apparition ou l'aggravation de symptômes pulmonaires, tels que toux persistante et dyspnée, peuvent justifier un arrêt du traitement et des examens complémentaires, si nécessaire. Si l'arrêt du médicament est nécessaire, une procédure d'élimination accélérée doit être envisagée.

→ AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES

De rares cas de **pancréatites** associées au térlflunomide ont été signalés durant la période 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 térlflunomide.

Les résultats de 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.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consulter le RCP.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr

→ GROSSESSE ET PROCÉDURE D'ÉLIMINATION ACCÉLÉRÉE

Le térlflunomide est contre-indiqué en cas de grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après un traitement par térlflunomide, tant que la concentration plasmatique en térlflunomide reste supérieure à 0,02 mg/L.

La patiente doit être informée qu'elle doit arrêter AUBAGIO® et immédiatement avvertir son médecin en cas de signe évocateur d'un début de grossesse. Une procédure d'élimination accélérée (cf. RCP) permet de réduire plus rapidement la concentration plasmatique de térlflunomide chez la mère afin de réduire le risque encouru par le fœtus. Une procédure d'élimination accélérée doit également être entamée chez les femmes traitées par le térlflunomide qui désirent une grossesse.

En l'absence de procédure d'élimination accélérée, les concentrations plasmatiques de térlflunomide restent généralement supérieures à 0,02 mg/l pendant 8 mois en moyenne. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de térlflunomide doivent être dosées. Lorsque que la concentration de térlflunomide est inférieure à 0,02 mg/L, un deuxième dosage doit être réalisé après un délai minimal de 14 jours. Aucun risque n'est attendu pour le fœtus si la concentration plasmatique de térlflunomide lors de ces deux dosages est inférieure à 0,02 mg/L. 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.

Le risque de toxicité embryo-fœtale *via* le père traité par le térlflunomide est considéré comme faible.

→ 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 AUBAGIO®. L'utilisation de vaccins vivants atténués peut entraîner un risque d'infections et doit par conséquent être évitée.

→ TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS OU IMMUNOMODULATEURS

Le lérlflunomide étant la molécule précurseur du térlflunomide, il est déconseillé de les administrer en même temps. L'administration concomitante de traitements antinéoplasiques

ou immunosuppresseurs n'a pas été évaluée. Des études de sécurité d'emploi, au cours desquelles le térlflunomide a été administré en association avec de l'interféron bêta ou avec de l'acétate de glatiramère, n'ont révélé aucun risque particulier.

→ CHANGEMENT DE TRAITEMENT

En cas de changement de traitement :

- De/Vers Interféron Beta ou Acétate de Glatiramère : Absence de fenêtre thérapeutique si le bilan pré-thérapeutique est normal
- De/Vers Natalizumab ou Fingolimod : Il convient d'être prudent : se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit.

En cas d'arrêt du traitement par AUBAGIO®, l'initiation d'un autre traitement dans un intervalle d'environ 3,5 mois entraînerait une exposition concomitante à AUBAGIO®. Il convient d'être prudent compte tenu d'un possible effet additif sur le système immunitaire.

→ CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh).
- Grossesse ou femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception fiable pendant le traitement par térlflunomide et tant que la concentration plasmatique de térlflunomide est supérieure à 0,02 mg/L. Une grossesse doit être exclue avant de débiter le traitement.
- Allaitement.
- 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.
- Patients insuffisants rénaux sévères dialysés, en l'absence d'expérience clinique suffisante dans cette population.
- Patients présentant une hypoprotéinémie sévère, par exemple en cas de syndrome néphrotique.

→ LACTOSE (EXCIPIENT À EFFET NOTOIRE)

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

→ INTERFÉRENCE AVEC LE DOSAGE DU CALCIUM IONISÉ

Sous traitement avec térlflunomide le dosage du calcium ionisé peut être faussement diminué selon le type d'appareil utilisé pour le mesurer. La validité de ces diminutions doit donc être remise en question chez les patients traités par térlflunomide. En cas de doute, il est recommandé de doser le calcium sérique total ajusté à l'albumine.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION / DÉLIVRANCE / PRISE EN CHARGE : Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Médicament soumis à prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie

Remboursement Séc. Soc. à 65% et agréé collectivités.

* ALAT : Alanine Aminotransférase / SGPT : Sérum Glutamate Pyruvate Transaminase

** Terme utilisé dans la classification MedDRA : alopecie.

*** LSN : Limite Supérieure de la normale.

1. RCP AUBAGIO®

sanofi

Sanofi-Aventis France
82 avenue Raspail - 94250 Gentilly
Fax : 01 57 62 06 62
www.sanofi.fr

**Information médicale
et pharmaceutique**

Métropole
DROM COM

0 800 394 000

Service & appel gratuits

0 800 626 626

Service & appel gratuits

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Pour contacter l'Information Médicale : **www.sanofimedicalinformation.com**