

Product Name	Aubagio®
Active substance	Teriflunomide
Indication and conditions of use	<p>Medical Need Program with Aubagio® for the treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis in the pediatric population</p> <p>The treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the management of multiple sclerosis.</p> <p><u>Posology</u> In paediatric patients (10 years of age and above), the recommended dose is dependent on body weight:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paediatric patients with body weight >40 kg: 14 mg once daily. - Paediatric patients with body weight ≤40 kg: 7 mg once daily. <p>Paediatric patients who reach a stable body weight above 40 kg should be switched to 14 mg once daily.</p> <p><u>Method of administration</u> The film-coated tablets are for oral use. The tablets should be swallowed whole with some water. Aubagio® can be taken with or without food.</p>

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><i>Eligibility criteria</i> <u>Inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with diagnosis of relapsing MS based on McDonald criteria of 2010 and International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric MS • <18 years of age and ≥ 10 years of age • Signed informed consent/assent obtained from patient and patient's legal representative (parents or guardians) according to local regulations • The patient is not eligible for a clinical trial running with Aubagio® and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program in Belgium • The patient is intolerant to administration mode of marketed MS first-line therapies • The patient weights at least 40 kg • The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy, tolerability and/or safety issues. <p><u>Exclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EDSS score > 5.5 at screening • Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients (lactose monohydrate maize starch, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate (type A), hydroxypropylcellulose, magnesium stearate). • Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). • Pregnant women, or women of childbearing potential who are not using reliable contraception during treatment with Aubagio® and thereafter as long as its plasma levels are above 0.02 mg/l. • Breast-feeding women
---	--

	<ul style="list-style-type: none">• Patients with severe immunodeficiency states, e.g. acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).• Patients with significantly impaired bone marrow function or significant anaemia, leucopenia, neutropenia or thrombocytopenia.• Patients with severe active infection until resolution.• Patients with severe renal impairment undergoing dialysis, because insufficient clinical experience is available in this patient group.• Patients with severe hypoproteinaemia, e.g. in nephrotic syndrome.• History of HIV infection
--	--

<p>Duration of the program</p>	<p>Aubagio® will be provided free of charge by Sanofi Belgium on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the Medical Need Program:</p> <ul style="list-style-type: none"> • until the product will be commercially available in Belgium in the envisaged population, or • until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, or • until Sanofi Belgium decides to discontinue the Medical Need Program. <p>whichever is sooner.</p> <p>In the case of the Medical Need Program voluntary discontinuation by Sanofi for another reason than an 'unexpected safety issue', patients already enrolled in the MNP will continue to receive Aubagio® until they reach the age of 18 years.</p> <p>The EMA approved the extension of the use of Aubagio for a paediatric indication on 18/06/2021. The Medical Need Program will continue as described till reimbursement of the paediatric indication in Belgium.</p>
--------------------------------	---

<p>Conditions of distribution</p>	<ul style="list-style-type: none"> • The treating physician will check ongoing clinical trials which could fit to the patients. If the patient cannot be included in any of the ongoing clinical trial, the physician will contact Sanofi Belgium both at msmedical.belgium@sanofi.com and https://www.sanofi.com/en/compassionate-use to obtain the request documents and information for the patient. • The physician will <ul style="list-style-type: none"> ○ check the inclusion/exclusion criteria of the program ○ collect the informed consent of the patient • The motivated request (respecting the definition of unmet medical need) will be transmitted to Sanofi Belgium via the dedicated portal https://www.sanofi.com/en/compassionate-use by the treating physician for an individual patient supply of Aubagio®. That information will be communicated to the responsible of the program at msmedical.belgium@sanofi.com. • The responsible of the program will submit the request to the responsible physician or her/his delegates and will ask the opinion of a panel of three external reviewers. The Reviewers will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of treating physician to enrol this patient and will then communicate their opinion to the responsible physician. • The responsible physician will approve or deny the request. • An advice will be communicated to the treating physician within 16 calendar days by the responsible of the program. • In case of positive advice, the responsible physician (or delegates) will send its agreement to the responsible of the program who will make Aubagio® available to the patient through the hospital pharmacy related to the treating physician within a maximum of 2 business days. • 3 boxes of Aubagio® will be provided at first, allowing 3 X 28 days of treatment. Further treatment of Aubagio® will be requested by email by the treating physician until the patient falls out of the MNP (becoming adult) or ends its treatment for any reason before the age of 18. Renewal requests will be sent to msmedical.belgium@sanofi.com.
-----------------------------------	--

Responsible of the program	Sanofi Belgium Airport Plaza – Montreal Building Leonardo Da Vincilaan 19 – 1831 Diegem, Belgium Contact person: Karin Mertens karin.mertens@sanofi.com +32 (0) 479 45 82 36
Modalities for the disposal	Any unused medication needs to be returned to Sanofi Belgium or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient’s discontinuation from the Medical Need Program. The medication delivered for an individual patient request in the context of the Medical Need Program can only be used for that particular patient.

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	List of adverse reactions						
	System organ class	Very common	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known
	Infections and infestations		Influenza, Upper respiratory tract infection, Urinary tract infection, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Cystitis, Gastroenteritis viral, Oral herpes, Tooth infection, Laryngitis, Tinea pedis	Severe infections including sepsis ^a			
	Blood and lymphatic system disorders		Neutropenia ^b , Anaemia	Mild thrombocytopenia (platelets <100G/l)			
	Immune system disorders		Mild allergic reactions	Hyper-sensitivity reactions (immediate or delayed) including anaphylaxis and angioedema			
	Psychiatric disorders		Anxiety				
Nervous system disorders	Headache	Paraesthesia, Sciatica,	Hyperaesthesia, Neuralgia,				

			Carpal tunnel syndrome	Peripheral neuropathy			
	Cardiac disorders		Palpitations				
	Vascular disorders		Hypertension ^b				
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Interstitial lung disease			Pulmonary hypertension
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, Nausea	Pancreatitis ^{b,c} , Abdominal pain upper, Vomiting, Toothache	Stomatitis Colitis			
	Hepatobiliary disorders	Alanine aminotransferase (ALT) increase ^b	Gamma-glutamyltransferase (GGT) increase ^b , Aspartate aminotransferase increase ^b		Acute hepatitis		Drug-induced liver injury (DILI)
	Metabolism and nutrition disorders			Dyslipidaemia			
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	Rash, Acne	Nail disorders, Psoriasis (including pustular) ^{a,b} Severe skin reactions ^a			
	Musculoskeletal and connective tissue disorders		Musculoskeletal pain, Myalgia, Arthralgia				

Renal and urinary disorders		Pollakiuria				
Reproductive system and breast disorders		Menorrhagia				
General disorders and administration site conditions		Pain, Asthenia ^a				
Investigations		Weight decrease, Neutrophil count decrease ^b , White blood cell count decrease ^b , Blood creatine phosphokinase increased				
Injury, poisoning and procedural complications			Post-traumatic pain			

a: please refer to the detailed description section
b: see section 4.4 of the SmPC

Description of selected adverse reactions

Alopecia

Alopecia was reported as hair thinning, decreased hair density, hair loss, associated or not with hair texture change, in 13.9% of patients treated with 14 mg teriflunomide versus 5.1% in patients treated with placebo. Most cases were described as diffuse or generalised over the scalp (no complete hair loss reported) and occurred

most often during the first 6 months and with resolution in 121 of 139 (87.1%) patients treated with teriflunomide 14 mg. Discontinuation because of alopecia was 1.3% in the teriflunomide 14 mg teriflunomide group, versus 0.1% in the placebo group.

Hepatic effects

During placebo-controlled studies the following was detected:

ALT increase (based on laboratory data) according to baseline status - Safety population in placebo-controlled studies

	Placebo (N=997)	Teriflunomide 14 mg (N=1002)
>3 ULN	66/994 (6.6%)	80/999 (8.0%)
>5 ULN	37/994 (3.7%)	31/999 (3.1%)
>10 ULN	16/994 (1.6%)	9/999 (0.9%)
>20 ULN	4/994 (0.4%)	3/999 (0.3%)
ALT >3 ULN and TBILI >2 ULN	5/994 (0.5%)	3/999 (0.3%)

Mild increases in transaminase, ALT below or equal to 3-fold ULN were more frequently seen in teriflunomide-treated groups as compared to placebo. The frequency of elevations above 3-fold ULN and higher was balanced across treatment groups. These elevations in transaminase occurred mostly within the first 6 months of treatment and were reversible after treatment cessation. The recovery time varied between months and years.

Blood pressure effects

In placebo-controlled studies the following was established:

- systolic blood pressure was >140 mm Hg in 19.9% of patients receiving 14 mg/day teriflunomide as compared to 15.5% receiving placebo;
- systolic blood pressure was >160 mm Hg in 3.8% of patients receiving 14 mg/day teriflunomide as compared to 2.0% receiving placebo;
- diastolic blood pressure was >90 mm Hg in 21.4% of patients receiving 14 mg/day teriflunomide as compared to 13.6% receiving placebo.

Infections

In placebo-controlled studies, no increase in serious infections was observed with teriflunomide 14 mg (2.7%) as compared to placebo (2.2%). Serious opportunistic infections occurred in 0.2% of each group. Severe infections including sepsis, sometimes fatal have been reported postmarketing.

Haematological effects

A mean decrease affecting white blood cell (WBC) count (<15% from baseline levels, mainly neutrophil and lymphocytes decrease) was observed in placebo-controlled trials with AUBAGIO, although a greater decrease was observed in some patients. The decrease in mean count from baseline occurred during the first 6 weeks then stabilised over time while on-treatment but at decreased levels (less than a 15% decrease from baseline). The effect on red blood cell (RBC) (<2%) and platelet counts (<10%) was less pronounced.

Peripheral neuropathy

In placebo-controlled studies, peripheral neuropathy, including both polyneuropathy and mononeuropathy (e.g., carpal tunnel syndrome), was reported more frequently in patients taking teriflunomide than in patients taking placebo. In the pivotal, placebo-controlled studies, the incidence of peripheral neuropathy confirmed by nerve conduction studies was 1.9% (17 patients out of 898) on 14 mg of teriflunomide, compared with 0.4% (4 patients out of 898) on placebo. Treatment was discontinued in 5 patients with peripheral neuropathy on teriflunomide 14 mg. Recovery following treatment discontinuation was reported in 4 of these patients.

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)

There does not appear to be an increased risk of malignancy with teriflunomide in the clinical trial experience. The risk of malignancy, particularly lymphoproliferative disorders, is increased with use of some other agents that affect the immune system (class effect).

Severe skin reactions

Cases of severe skin reactions have been reported with teriflunomide post-marketing (see section 4.4).

Asthenia

In placebo-controlled studies, frequencies for asthenia were 2.0%, 1.6% and 2.2% in the placebo, teriflunomide 7 mg and teriflunomide 14 mg group, respectively.

Psoriasis

In placebo-controlled studies, frequencies for psoriasis were 0.3%, 0.3% and 0.4% in the placebo, teriflunomide 7 mg and teriflunomide 14 mg group, respectively.

Gastrointestinal disorders

Pancreatitis has been reported infrequently in the post-marketing setting with teriflunomide in adults, including cases of necrotising pancreatitis and pancreatic pseudocyst. Pancreatic events may occur at any time during treatment with teriflunomide, which may lead to hospitalisation and/or require corrective treatment.

Paediatric population

The observed safety profile in paediatric patients (from 10 to 17 years-old) receiving teriflunomide daily was overall similar to that seen in adult patients. However, in the paediatric study (166 patients: 109 in the teriflunomide group and 57 in the placebo group), cases of pancreatitis were reported in 1.8% (2/109) of the teriflunomide-treated patients compared to none in the placebo group, in the double-blind phase. One of these events led to hospitalisation and required corrective treatment. In paediatric patients treated with teriflunomide in the open-label phase of the study, 2 additional cases of pancreatitis (one was reported as a serious event, the other was a nonserious event of mild intensity) and one case of serious acute pancreatitis (with pseudo-papilloma), were reported. In two of these 3 patients, pancreatitis led to hospitalisation. Clinical symptoms included abdominal pain, nausea and/ or vomiting and serum amylase and lipase were elevated in these patients. All patients recovered after treatment discontinuation and accelerated elimination procedure (see section 4.4) and corrective treatment.

The following adverse reactions were more frequently reported in the paediatric population than in the adult population:

- Alopecia was reported in 22.0% of patients treated with teriflunomide versus 12.3% in patients treated with placebo.
- Infections were reported in 66.1% of patients treated with teriflunomide versus 45.6% in patients treated with placebo. Among them, nasopharyngitis and upper respiratory tract infections were more frequently reported with teriflunomide.
- CPK increase was reported in 5.5% of patients treated with teriflunomide versus 0% in patients treated with placebo. The majority of the cases were associated with documented physical exercise.
- Paraesthesia was reported in 11.0% of patients treated with teriflunomide versus 1.8% in patients treated with placebo.
- Abdominal pain was reported in 11.0% of patients treated with teriflunomide versus 1.8% in patients treated with placebo.

Reporting of Adverse Events

All Adverse Events and pregnancies have to be reported to: pharmacovigilance.belgium@sanofi.com using the

- Individual Safety Information (ISI) Documentation Form or the
- Pregnancy-drug exposure via parent (DEVP) data collection form

Naam geneesmiddel	Aubagio®
Naam actieve substantie	teriflunomide
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Medisch Noodprogramma met Aubagio® voor de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose in de pediatrische populatie;</p> <p>De behandeling moet worden gestart onder supervisie van een arts die ervaring heeft met de behandeling van multiple sclerose.</p> <p><u>Dosering</u> Bij pediatrische patiënten (10 jaar en ouder) is de aanbevolen dosis afhankelijk van het lichaamsgewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg: 14 mg eenmaal daags. - Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg: 7 mg eenmaal daags. <p>Pediatrische patiënten die een stabiel lichaamsgewicht van meer dan 40 kg bereiken, dienen over te stappen naar 14 mg eenmaal daags.</p> <p><u>Wijze van toediening</u> De filmomhulde tabletten zijn bedoeld voor oraal gebruik. De tabletten dienen in hun geheel met wat water te worden doorgeslikt. AUBAGIO® kan met of zonder voedsel worden ingenomen.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p><u>Geschiktheidscriteria</u> <u>Inclusiecriteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met een diagnose van relapsing MS volgens de McDonald criteria van 2010 en de criteria van de International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group voor pediatrische MS • < 18 jaar en ≥ 10 jaar oud • Ondertekende geïnformeerde toestemming/instemming verkregen van de patiënt en de wettelijke vertegenwoordiger van de patiënt (ouders of voogd) in overeenstemming met de plaatselijke wetgeving

- De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinisch onderzoek met Aubagio® en/of een klinisch onderzoek dat uitgevoerd wordt in de beoogde indicatie van dit programma in België
- De patiënt is intolerant voor de toedieningsmodus van de in de handel verkrijgbare eerstelijns therapieën voor MS
- De patiënt weegt ten minste 40 kg
- De patiënt kan niet naar tevredenheid worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege werkzaamheids-, verdraagbaarheids- en/of veiligheidsproblemen.

Exclusiecriteria

- EDSS-score > 5,5 bij de screening
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen (lactosemonohydraat, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, natriumzetmeel glycolaat (type A), hydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat).
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C).
- Zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger kunnen worden, die geen betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Aubagio® en daarna zolang de plasmaspiegels hoger zijn dan 0,02 mg/l.
- Vrouwen die borstvoeding geven
- Patiënten met ernstige immunodeficiëntie-statussen, bijv. verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids).
- Patiënten met aanzienlijk verzwakte beenmergfunctie of aanzienlijke anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie.
- Patiënten met ernstige actieve infectie tot dit is opgelost.
- Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan, omdat er onvoldoende klinische ervaring beschikbaar is in deze patiëntengroep.

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Patiënten met ernstige hypoproteïnemie, bijv. bij nefrotisch syndroom.• Voorgeschiedenis van hiv-infectie |
|--|--|

Looptijd	<p>Aubagio® zal gratis door Sanofi Belgium worden verstrekt op individuele patiëntbasis volgens de criteria vermeld in dit programma opgezet als medisch noodprogramma:</p> <ul style="list-style-type: none">• totdat het product in België commercieel beschikbaar is binnen de beoogde populatie, of• totdat de patiënt, naar het klinische oordeel van de behandelende arts, geen voordeel meer heeft bij voortzetting van de behandeling, of• tot Sanofi Belgium besluit om het medisch noodprogramma te stoppen. <p>afhankelijk wat het eerste komt.</p> <p>In het geval van vrijwillige stopzetting van het medisch noodprogramma door Sanofi om een andere reden dan een 'onverwacht veiligheidsprobleem', zullen patiënten die reeds in het MNP zijn ingeschreven, Aubagio® verder blijven ontvangen tot ze 18 jaar oud zijn.</p> <p>Het EMA keurde op 18/06/2021 de uitbreiding van het gebruik van Aubagio voor een pediatrische indicatie goed. Het Medical Need Program zal doorgaan zoals beschreven tot de terugbetaling van de pediatrische indicatie in België.</p>
----------	--

<p>Distributievooraard en</p>	<ul style="list-style-type: none"> • De behandelende arts zal lopende klinische onderzoeken controleren die geschikt zouden kunnen zijn voor de patiënten. Als de patiënt niet kan worden opgenomen in een van de lopende klinische onderzoeken, zal de arts contact opnemen met Sanofi Belgium, zowel op msmedical.belgium@sanofi.com als https://www.sanofi.com/en/compassionate-use om de aanvraagdocumenten en informatie voor de patiënt te verkrijgen. • De arts zal <ul style="list-style-type: none"> ○ de inclusie-/exclusiecriteria van het programma controleren ○ de geïnformeerde toestemming van de patiënt verkrijgen • Het gemotiveerde verzoek (met betrekking tot de definitie van onvervulde medische behoefte) wordt via het speciale portaal https://www.sanofi.com/en/compassionate-use naar Sanofi Belgium verzonden door de behandelende arts voor een individuele patiëntvoorraad Aubagio®. Deze informatie zal worden gecommuniceerd aan de verantwoordelijke van het programma op msmedical.belgium@sanofi.com. • De verantwoordelijke van het programma zal het verzoek indienen bij de verantwoordelijke arts of zijn/haar afgevaardigden en zal een panel van drie externe beoordelaars raadplegen. De beoordelaars zullen de inclusie-/exclusiecriteria en motivatie van de behandelende arts om deze patiënt in te schrijven, controleren. Daarna zullen ze hun mening over de aanvraag meedelen. • De verantwoordelijke arts beslist over de goedkeuring of de afwijzing van het verzoek. • Een advies zal binnen 16 kalenderdagen door de verantwoordelijke van het programma aan de behandelende arts worden meegedeeld. • In het geval van positief advies, zal de verantwoordelijke arts (of diens afgevaardigde) de instemming verzenden naar de verantwoordelijke van het programma, die Aubagio® ter beschikking zal stellen voor de patiënt via de ziekenhuisapotheek gerelateerd aan de behandelende arts binnen maximaal 2 werkdagen. • 3 dozen Aubagio® worden in eerste instantie verstrekt, waardoor 3 x 28 dagen behandeling mogelijk is. Verdere behandeling met Aubagio® wordt door de behandelende arts verzocht via e-mail totdat de patiënt buiten de MNP valt (volwassen wordt) of de behandeling om welke reden dan ook eindigt vóór de leeftijd van 18 jaar. Verlengingsverzoeken worden verzonden naar msmedical.belgium@sanofi.com.
-------------------------------	---

Verantwoordelijke	Sanofi Belgium Airport Plaza – Montreal Building Leonardo Da Vincilaan 19 – 1831 Diegem, Belgium Contact person: Karin Mertens karin.mertens@sanofi.com +32 (0) 479 45 82 36
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Alle ongebruikte medicatie moet zo snel mogelijk na stopzetting van het medisch noodprogramma teruggestuurd worden naar Sanofi Belgium of vernietigd worden in een geschikte faciliteit. De medicatie die wordt geleverd voor een individuele patiëntaanvraag in het kader van het medisch noodprogramma, kan alleen voor die specifieke patiënt gebruikt worden.

Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	Tabel 1 Lijst van bijwerkingen						
	Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
	Infecties en parasitaire aandoeningen		Griep, Bovenste luchtweginfectie, Urineweginfectie, Bronchitis, Sinusitis, Faryngitis, Cystitis, Virale gastro-enteritis, Orale herpes, Tandinfectie, Laryngitis, Tinea pedis	Ernstige infecties met inbegrip van sepsis ^a			
	Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Neutropenie ^b , Anemie	Lichte trombocytopenie (bloedplaatjes <100 G/l)			
	Immuunsysteem-aandoeningen		Lichte allergische reacties	Overgevoelighedsreacties (onmiddellijk of vertraagd) met inbegrip van anafylaxie en angio-oedeem			
	Psychische stoornissen		Angst				
	Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Paresthesie Ischias, Carpale tunnelsyndroom,	Hyperesthesie, Neuralgie, Perifere neuropathie			
	Hartaandoeningen		Palpataties				
	Bloedvataandoeningen		Hypertensie				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Interstitiële longziekte			Pulmonale hypertensie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, nausea	Pancreatitis ^{b,c} , Buikpijn (bovenste gedeelte)	Stomatitis, Colitis				

			Braken, Tandpijn				
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde alanine amino transferase (ALAT)	Verhoogde gamma-glutamyltransferase (GGT) ^b , Verhoogde aspartaatamino transferase ^b			Acute hepatitis		Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Dyslipidemie			
Huid- en onderhuidaan-doeningen	Verminderde haardichtheid	Rash, Acne		Nagelafwijkingen, Psoriasis (inclusief pustulaire psoriasis) ^{a,b} , Ernstige huidreacties ^a			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Skeletspierstelselpijn, Myalgie, Artralgie					
Nier- en urinewegaandoeningen		Pollakisurie					
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Menorragie					
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Pijn, Asthenie ^a					
Onderzoeken		Gewichtsafname, Neutrofielentelling verlaagd ^b , Leukocytentelling verlaagd ^b , Verhoogd bloedcreatinefosfokinase					
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties				Posttraumatische pijn			

a: zie rubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen"
b: zie rubriek 4.4 van de SKP

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Alopecia

Alopecia werd gemeld als het dunner worden van het haar, verminderde haardichtheid, haaruitval, al dan niet geassocieerd met verandering van de haarstructuur bij 13,9 % van de patiënten behandeld met 14 mg teriflunomide, versus 5,1 % bij patiënten behandeld met placebo. De meeste gevallen werden beschreven als diffuus of algemeen verspreid over het hoofd (geen volledige haaruitval gemeld) en traden het vaakst op tijdens de eerste 6 maanden, waarbij de klachten bij 121 van de 139 (87,1 %) patiënten spontaan verdwenen tijdens de behandeling met teriflunomide 14 mg. Stopzetting vanwege verminderde haardichtheid was 1,3 % in de groep met teriflunomide 14 mg, versus 0,1 % in de placebogroep.

Hepatische effecten

Tijdens placebogecontroleerde onderzoeken is het volgende aangetoond:

ALAT-stijging (op basis van laboratoriumgegevens) volgens baseline-status - Veiligheidspopulatie in placebogecontroleerde onderzoeken		
	placebo (N=997)	Teriflunomide 14 mg (N=1002)
>3 ULN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 ULN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 ULN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 ULN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALAT >3 ULN en TBILI >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Licht verhoogde transaminase, ALAT lager dan of gelijk aan 3 x ULN, werd vaker waargenomen in de groepen behandeld met teriflunomide dan in de placebogroep. De frequentie van verhoogde waarden boven 3 x ULN en hoger was gelijk verdeeld over de behandelingsgroepen. Deze verhoogde transaminasewaarden traden het vaakst op in de eerste 6 maanden van de behandeling en verdwenen spontaan na beëindiging van de behandeling. De hersteltijd varieerde tussen maanden en jaren.

Effecten op de bloeddruk

In placebogecontroleerde onderzoeken is het volgende vastgesteld:

- systolische bloeddruk was >140 mmHg bij 19,9 % van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 15,5 % van de patiënten die een placebo kregen toegediend;
- systolische bloeddruk was >160 mmHg bij 3,8 % van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 2,0 % van de patiënten die een placebo kregen toegediend;

- diastolische bloeddruk was >90 mmHg bij 21,4 % van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 13,6 % van de patiënten die een placebo kregen toegediend.

Infecties

In placebogecontroleerde onderzoeken is geen toename van ernstige infecties waargenomen bij teriflunomide 14 mg (2,7%) in vergelijking met de placebo (2,2%). Er traden ernstige opportunistische infecties op in 0,2% van elke groep. Ernstige infecties met inbegrip van, soms fatale, sepsis, werden gerapporteerd na het op de markt brengen.

Hematologische effecten

Een gemiddelde daling van de leukocytentelling (WBC) (<15% ten opzichte van baseline, voornamelijk daling van neutrofielen en lymfocyten) werd waargenomen in placebogecontroleerde onderzoeken met AUBAGIO, hoewel bij sommige patiënten een grotere daling werd waargenomen. De daling in de gemiddelde telling ten opzichte van baseline trad op gedurende de eerste 6 weken en stabiliseerde vervolgens na verloop van tijd tijdens de behandeling, maar in mindere mate (daling van minder dan 15% ten opzichte van baseline). Het effect op de erythrocytentelling (RBC) (<2%) en trombocytentelling (<10%) was minder uitgesproken.

Perifere neuropathie

In placebogecontroleerde onderzoeken, inclusief zowel polyneuropathie als mononeuropatie (vb. carpaletunnelsyndroom), werd perifere neuropatie vaker gerapporteerd bij patiënten die teriflunomide kregen dan bij patiënten die placebo kregen. In de pivotale placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van perifere neuropathie, bevestigd aan de hand van zenuwgeleidingsonderzoek, 1,9 % (17 patiënten op 898) bij patiënten op 14 mg teriflunomide, vergeleken met 0,4 % (4 patiënten op 898) bij patiënten op placebo. De behandeling werd stopgezet bij 5 patiënten met perifere neuropathie op 14 mg teriflunomide. Herstel na stopzetting van de behandeling werd gerapporteerd bij 4 van deze patiënten.

Benigne, maligne en niet-gespecificeerde neoplasmata (incl. cysten en poliepen)

Hoewel er geen verhoogd risico op maligniteit bij teriflunomide lijkt te zijn in de klinische onderzoeken, is het risico op maligniteit, vooral lymfoproliferatieve aandoeningen, verhoogd bij een aantal andere geneesmiddelen die net als teriflunomide het immuunsysteem beïnvloeden (klasse-effect).

Ernstige huidreacties

Na het op de markt brengen, werden gevallen van ernstige huidreacties gemeld met teriflunomide (zie rubriek 4.4).

Asthenie

In placebogecontroleerde onderzoeken waren de frequenties voor asthenie respectievelijk 2,0%, 1,6% en 2,2% in de groepen die placebo, teriflunomide 7 mg en teriflunomide 14 mg kregen toegediend.

Psoriasis

In placebogecontroleerde onderzoeken waren de frequenties voor psoriasis respectievelijk 0,3%, 0,3% en 0,4% in de groepen met placebo, teriflunomide 7 mg en teriflunomide 14 mg.

Maagdarmstoornissen

Na het op de markt brengen, werden bij volwassenen gevallen van pancreatitis gemeld, inclusief gevallen van necrotiserende pancreatitis en pancreatische pseudocyste. Er kunnen op elk moment tijdens de behandeling met teriflunomide pancreatische voorvallen optreden, die kunnen leiden tot ziekenhuisopname en/of een corrigerende behandeling.

Pediatrische populatie

Het waargenomen veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten (10 tot en met 17 jaar) die dagelijks teriflunomide kregen, was over het algemeen vergelijkbaar met het bij volwassen patiënten waargenomen profiel. In de dubbelblinde fase van het pediatrische onderzoek (166 patiënten; 109 in de teriflunomidegroep en 57 in de placebogroep) werden echter gevallen van pancreatitis gemeld bij 1,8% (2/109) van de met teriflunomide behandelde patiënten, vergeleken met nul in de placebogroep. Eén van deze gevallen leidde tot ziekenhuisopname en een corrigerende behandeling. Bij pediatrische patiënten behandeld met teriflunomide in de open-labelfase van het onderzoek werden er 2 bijkomende gevallen van pancreatitis (het ene gemeld als ernstig voorval, het andere als een niet-ernstig voorval van lichte intensiteit) en een geval van ernstige acute pancreatitis (met pseudo-papilloom) gemeld. Bij 2 van deze 3 patiënten leidde pancreatitis tot ziekenhuisopname. Tot de klinische symptomen behoorden buikpijn, nausea en/of braken en amylase en lipase in het serum waren bij deze patiënten verhoogd. Alle patiënten herstelden na stopzetting van de behandeling en een versnelde eliminatieprocedure (zie rubriek 4.4) en een corrigerende behandeling.

De volgende bijwerkingen werden vaker gemeld in de pediatrische populatie dan in de volwassen populatie:

- Alopecia werd gemeld bij 22,0% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 12,3% van de patiënten behandeld met placebo.
- Infecties werden gemeld bij 66,1% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 45,6% van de patiënten behandeld met placebo. Daarbij werden nasofaryngitis en infecties van de bovenste luchtwegen vaker gemeld bij teriflunomide.
- CPK-toename werd gemeld bij 5,5% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 0% van de patiënten behandeld met placebo. De meerderheid van de gevallen werd in verband gebracht met gedocumenteerde lichaamsbeweging.
- Paresthesie werd gemeld bij 11,0% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 1,8% van de patiënten behandeld met placebo.

- Buikpijn werd gemeld bij 11,0% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 1,8% van de patiënten behandeld met placebo.

Melden van bijwerkingen

Alle bijwerkingen moeten gemeld worden via: pharmacovigilance.belgium@sanofi.com door gebruik te maken van het

- Individual Safety Information (ISI) Documentation Form of het
- Pregnancy-drug exposure via parent (DEVP) data collection form

Nom du médicament	Aubagio®
Nom de la substance active	tériflunomide
Indication et conditions d'utilisation	<p>Programme Médical d'Urgence avec Aubagio® pour le traitement de formes rémittentes de sclérose en plaques dans la population pédiatrique.</p> <p>Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de sclérose en plaques.</p> <p><u>Posologie</u> La posologie recommandée chez les patients pédiatriques (âgés de 10 ans et plus) dépend du poids corporel :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients pédiatriques ayant un poids > 40 kg : 14 mg une fois par jour. - Patients pédiatriques ayant un poids ≤ 40 kg : 7 mg une fois par jour. <p>Les patients pédiatriques qui atteignent un poids stable supérieur à 40 kg doivent poursuivre avec 14 mg une fois par jour.</p> <p><u>Mode d'administration</u> Les comprimés pelliculés sont à prendre par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un peu d'eau. AUBAGIO peut être pris avec ou sans aliments.</p>

<p>Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme</p>	<p><u>Critères d'éligibilité</u> <u>Critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Patients diagnostiqués atteints d'une SEP rémittente d'après les critères de McDonald de 2010 et les critères de SEP pédiatrique définis par l'International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG)• Âgés de < 18 ans et ≥ 10 ans• Formulaire de consentement/assentiment éclairé signé obtenu du patient et de son représentant légal (parents ou tuteurs) selon les réglementations locales• Le patient n'est pas éligible pour participer à un essai clinique en cours avec Aubagio® et/ou à un essai clinique en cours dans l'indication envisagée par ce programme en Belgique• Le patient est intolérant au mode d'administration des traitements de première intention contre la SEP disponibles dans le commerce• Le patient pèse au moins 40 kg• Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante par les autres traitements approuvés et disponibles dans le commerce, conformément aux directives cliniques, en raison de son efficacité, de sa tolérabilité et/ou de problèmes de sécurité d'emploi. <p><u>Critères d'exclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Score EDSS > 5,5 à la sélection• Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique (type A), hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium).• Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C).• Femmes enceintes, ou femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception fiable pendant le traitement par Aubagio®, puis tant que ses taux plasmatiques sont supérieurs à 0,02 mg/l.
--	---

- Femmes qui allaitent
- Patients atteints d'états d'immunodéficience sévère, par ex. le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA).
- Patients atteints d'aplasie médullaire significative ou d'anémie, de leucopénie, de neutropénie ou de thrombocytopénie significative.
- Patients atteints d'une infection active sévère jusqu'à sa résolution.
- Patients présentant une insuffisance rénale sévère sous dialyse, en raison du manque d'expérience clinique dans ce groupe de patients.
- Patients atteints d'hypoprotéinémie sévère, par ex. en cas de syndrome néphrotique.
- Antécédents d'infection au VIH

Durée	<p>Aubagio® sera fourni gratuitement par Sanofi Belgium sur une base individuelle pour chaque patient, suivant les critères indiqués dans ce programme dès la mise en place du Programme Médical d'Urgence:</p> <ul style="list-style-type: none">• jusqu'à ce que le produit soit commercialisé en Belgique dans la population envisagée, ou• jusqu'à ce que, de l'avis clinique du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus d'une poursuite du traitement, ou• jusqu'à ce que Sanofi Belgium décide d'interrompre le Programme Médical d'Urgence. <p>selon la première de ces éventualités.</p> <p>En cas d'arrêt volontaire du Programme Médical d'Urgence par Sanofi, pour une raison autre qu'un « problème de sécurité imprévu », les patients déjà inclus dans le Programme Médical d'Urgence continueront à recevoir Aubagio® jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge de 18 ans.</p> <p>L'EMA a approuvé l'extension de l'utilisation d'Aubagio pour une indication pédiatrique le 18/06/2021. Le Medical Need Program continuera comme décrit jusqu'au remboursement de l'indication pédiatrique en Belgique.</p>
-------	---

<p>Conditions de distribution</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le médecin traitant vérifiera les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients. Si le patient ne peut pas être intégré dans l'un des essais cliniques en cours, le médecin contactera Sanofi Belgium à l'adresse msmedical.belgium@sanofi.com et sur https://www.sanofi.com/en/compassionate-use pour obtenir les documents nécessaires pour la demande, et les informations destinées au patient. • Le médecin devra <ul style="list-style-type: none"> ○ vérifier les critères d'inclusion/d'exclusion du programme ○ recueillir le consentement éclairé du patient • La demande motivée (respectant la définition d'un besoin médical non satisfait) sera transmise à Sanofi Belgium via le portail dédié https://www.sanofi.com/en/compassionate-use par le médecin traitant pour la fourniture d'Aubagio® à un patient individuel. Cette information sera communiquée au responsable du programme à l'adresse msmedical.belgium@sanofi.com. • Le responsable du programme soumettra la demande au médecin responsable ou à ses délégués et à un panel de trois examinateurs externes. Les examinateurs vérifieront les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du médecin traitant pour inscrire ce patient, et transmettront leur opinion au médecin responsable. . • Le médecin responsable prendra la décision d'approuver ou de décliner la demande. • Le responsable du programme transmettra un avis au médecin traitant dans un délai de 16 jours calendrier. • En cas d'avis positif du médecin responsable et d'au moins deux des trois neurologues, le médecin responsable (ou son délégué) enverra son accord au responsable du programme qui mettra Aubagio® à la disposition du patient par l'intermédiaire de la pharmacie hospitalière liée au médecin traitant dans un maximum de 2 jours ouvrables. • 3 boîtes d'Aubagio® seront d'abord fournies, ce qui permet 3 x 28 jours de traitement. Le médecin traitant demandera une poursuite du traitement par Aubagio® par e-mail jusqu'à ce que le patient (devenu adulte) ne fasse plus partie du Programme Médical d'Urgence ou termine son traitement avant l'âge de 18 ans pour toute raison. Les demandes de renouvellement seront envoyées à l'adresse msmedical.belgium@sanofi.com.
-----------------------------------	--

Responsable	<p>Sanofi Belgium Airport Plaza – Montreal Building Leonardo Da Vincilaan 19 – 1831 Diegem, Belgium Contact person: Karin Mertens karin.mertens@sanofi.com +32 (0) 479 45 82 36</p>																										
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament inutilisé doit être retourné à Sanofi Belgium ou détruit dans un établissement approprié dès que possible après l'arrêt du Programme Médical d'Urgence par le patient.</p> <p>Le médicament délivré suite à une demande pour un patient individuel dans le cadre du Programme Médical d'Urgence ne peut être utilisé que pour ce patient particulier.</p>																										
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Tableau 1 Liste des effets indésirables</p> <table border="1" data-bbox="472 738 2130 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="472 738 689 834">Classes de systèmes d'organes</th> <th data-bbox="689 738 938 834">Très fréquent</th> <th data-bbox="938 738 1314 834">Fréquent</th> <th data-bbox="1314 738 1574 834">Peu fréquent</th> <th data-bbox="1574 738 1702 834">Rare</th> <th data-bbox="1702 738 1865 834">Très rare</th> <th data-bbox="1865 738 2130 834">Fréquence indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="472 834 689 1235">Infections et infestations</td> <td data-bbox="689 834 938 1235"></td> <td data-bbox="938 834 1314 1235"> 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) </td> <td data-bbox="1314 834 1574 1235">Infections sévères y compris les sepsis^a</td> <td data-bbox="1574 834 1702 1235"></td> <td data-bbox="1702 834 1865 1235"></td> <td data-bbox="1865 834 2130 1235"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1235 689 1358">Affections hématologiques et du système lymphatique</td> <td data-bbox="689 1235 938 1358"></td> <td data-bbox="938 1235 1314 1358">Neutropénie^b, Anémie</td> <td data-bbox="1314 1235 1574 1358">Thrombopénie légère (plaquettes <100 G/l)</td> <td data-bbox="1574 1235 1702 1358"></td> <td data-bbox="1702 1235 1865 1358"></td> <td data-bbox="1865 1235 2130 1358"></td> </tr> </tbody> </table>						Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée	Infections et infestations		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)	Infections sévères y compris les sepsis ^a				Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie ^b , Anémie	Thrombopénie légère (plaquettes <100 G/l)			
Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée																					
Infections et infestations		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)	Infections sévères y compris les sepsis ^a																								
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie ^b , Anémie	Thrombopénie légère (plaquettes <100 G/l)																								

	Affections du système immunitaire		Réactions allergiques légères	Réactions d'hyper-sensibilité (immédiate ou retardée), y compris l'anaphylaxie et l'angioœdème			
	Troubles du métabolisme et de la nutrition			Dyslipidémie			
	Affections psychiatriques		Anxiété				
	Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésies, Sciatique, syndrome du canal carpien,	Hyperesthésie, Névralgie, Neuropathie périphérique			
	Affections cardiaques		Palpitations				
	Affections vasculaires		Hypertension ^b				
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Pneumopathie interstitielle diffuse			Hypertension pulmonaire
	Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Nausées	Pancréatite ^{b,c} , Douleurs abdominales hautes, Vomissements, Douleur dentaire	Stomatite, Colite			
	Affections hépatobiliaires	Alanine aminotransférases (ALAT) augmentée ^b	Augmentation des Gamma-glutamyl-transférases (gamma-GT) ^b , Augmentation des Aspartate aminotransférases (ASAT) ^b		Hépatite aiguë		Hépatite médicamenteuse
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Eruption cutanée, Acné	Atteintes 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 des neutrophiles ^b (et des globules blancs ^b Augmentation de la créatine phosphokinase (CPK)				
	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Douleur post-traumatique			
<p>a : veuillez-vous référer au paragraphe correspondant pour une description détaillée b : voir rubrique 4.4 du RCP</p>							

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), 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, respectivement, contre 0,1 % 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)
>3 LSN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 LSN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 LSN	16/994 (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 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 patients après l'arrêt 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 rubrique 4.4)

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.

Psoriasis

Dans des études contrôlées versus placebo, la fréquence de psoriasis était respectivement de 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 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 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 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 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.

Déclaration des effets indésirables

Tous les effets indésirables doivent être rapportés à pharmacovigilance.belgium@sanofi.com en utilisant le formulaire

- Individual Safety Information (ISI) Documentation Form
ou le
- Pregnancy-drug exposure via parent (DEVP) data collection form