

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr *ACH-DIMETHYL FUMARATE*

Fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée

120 mg et 240 mg

Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles, Suite 704
Kirkland, QC
H9H 5B9

Date de preparation :
le 27 décembre 2019

N° de contrôle de la présentation : 226883

Table des matières

PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE.....	22
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	25
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION	25
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	34
TOXICOLOGIE.....	36
RÉFÉRENCES.....	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	40

Pr **ACH-DIMETHYL FUMARATE**

Fumarate de Diméthyle en capsules à libération retardée

PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à libération retardée, 120 mg et 240 mg	Silice anhydre colloïdale, sodium de croscarmellose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, copolymère d'acide méthacrylique-méthacrylate de méthyle (1:1), cellulose microcristalline silicifiée, talc, et citrate de triéthyle. L'enveloppe de la capsule, imprimée à l'encre noire, contient les ingrédients inactifs suivants: AD & C bleu 1, gélatine, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, propylèneglycol, shellac et dioxyde de titane.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes :

ACH-DIMETHYL FUMARATE (fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée) est indiqué comme monothérapie pour le traitement des formes rémittentes ou cycliques de la sclérose en plaques (SEP) afin de diminuer la fréquence des exacerbations cliniques et de retarder la progression de l'incapacité.

L'efficacité de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée dans les cas de sclérose en plaques progressive d'emblée n'a pas été établie.

Pour prescrire ACH-DIMETHYL FUMARATE, il faut avoir de l'expérience dans le diagnostic et la prise en charge de la sclérose en plaques.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les études cliniques sur fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée ne comptaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si l'innocuité et l'efficacité de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée chez les patients de cet âge diffèrent de celles chez les patients plus jeunes. Les médecins qui choisissent de traiter des patients

âgés doivent tenir compte de la fréquence accrue de maladies coexistantes dans cette population, de la prudence requise dans l'administration de pharmacothérapies concomitantes et de la nécessité possible d'une surveillance plus étroite et assidue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières - Gériatrie).

Pédiatrie (< 18 ans)

On n'a pas évalué l'innocuité ni l'efficacité de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée chez les patients de moins de 18 ans. ACH-DIMETHYL FUMARATE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

ACH-DIMETHYL FUMARATE (fumarate de diméthyle) est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à toute autre composante de la préparation ou du contenant (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du produit). La liste complète des ingrédients se trouve sous la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'utilisation simultanée d'autres dérivés de l'acide fumarique (topiques ou systémiques) pendant le traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE est déconseillée.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) est survenue chez des patients qui prenaient fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, en présence d'une lymphopénie (< $0,91 \times 10^9/L$), y compris chez des patients ne prenant pas en même temps des médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ou n'ayant pas pris de tels médicaments dans le passé (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du produit). Ces cas de LMP sont survenus le plus souvent en présence d'une lymphopénie modérée ou grave prolongée. La LMP est une infection virale opportuniste du cerveau causée par le virus JC (VJC) qui survient habituellement chez des patients immunodéprimés. La LMP peut entraîner une incapacité grave ou le décès.

Les médecins doivent être à l'affût de symptômes cliniques ou de résultats à l'IRM (imagerie par résonance magnétique) évoquant une LMP. Si on soupçonne la présence d'une LMP, il faut interrompre l'administration d'ACH-DIMETHYL FUMARATE jusqu'à ce que la LMP ait été exclue. Les symptômes typiques associés à la LMP sont variés, évoluent sur une période de quelques jours ou semaines et peuvent inclure une faiblesse progressive unilatérale, la maladresse des membres, une perturbation de la vue et des changements au niveau de la pensée, de la mémoire et de l'orientation entraînant de la confusion et des changements de personnalité.

À l'heure actuelle, il n'y a pas de moyen fiable de prévenir la LMP ni de la traiter adéquatement si elle survient. Il est conseillé de vérifier régulièrement la numération lymphocytaire chez les patients prenant ACH-DIMETHYL FUMARATE et, à titre préventif, il faut songer à interrompre

le traitement par fumarate de diméthyle chez les patients dont la numération lymphocytaire demeure inférieure à $0,5 \times 10^9/L$ pendant plus de six mois (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).

Hématologie

ACH-DIMETHYL FUMARATE (fumarate de diméthyle) pourrait faire baisser la numération lymphocytaire (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique). Lors des études contrôlées par placebo menées chez des patients atteints de la SEP, la numération lymphocytaire moyenne a diminué d'environ 30 % par rapport au départ pendant la première année de traitement par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée puis s'est stabilisée, demeurant à ce niveau moins élevé pendant toute la durée du traitement. Six pour cent (6 %) des patients sous fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée et moins de 1 % des patients sous placebo ont présenté des lymphocytémies inférieures à $0,5 \times 10^9/L$ (la limite inférieure de la normale est de $0,91 \times 10^9/L$). Dans le cadre d'études cliniques contrôlées et non contrôlées, 9 % des patients ont présenté des lymphocytémies de $0,5 \times 10^9/L$ ou plus mais inférieures à $0,8 \times 10^9/L$ pendant au moins six mois. Deux pour cent (2 %) des patients ont présenté des lymphocytémies inférieures à $0,5 \times 10^9/L$ pendant au moins six mois et chez ces patients, la numération lymphocytaire est demeurée inférieure à $0,5 \times 10^9/L$ d'après la majorité des vérifications effectuées au fil du traitement.

Quatre semaines après l'arrêt du traitement par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, la numération lymphocytaire moyenne a augmenté mais sans atteindre les valeurs initiales. Le délai avant le rétablissement de la lymphocytémie initiale n'a pas été établi.

Il est recommandé de prendre les précautions suivantes :

- Avant d'instaurer le traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE, obtenir la formule sanguine complète (FSC) du patient, y compris la numération lymphocytaire, si le bilan sanguin le plus récent remonte à plus de six mois. Il est recommandé d'obtenir la FSC à nouveau, y compris la numération lymphocytaire, après six mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois par la suite, et si le bilan est cliniquement indiqué.
- Songer à interrompre le traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE chez les patients dont la numération lymphocytaire demeure inférieure à $0,5 \times 10^9/L$ pendant plus de six mois. Étant donné que le délai avant le rétablissement de la lymphocytémie n'a pas été établi, il est conseillé de vérifier régulièrement la numération lymphocytaire jusqu'à ce qu'elle se soit normalisée.
- Réévaluer le rapport avantages-risques chez les patients présentant une lymphopénie modérée pendant plus de six mois.
- Il est également conseillé d'obtenir la FSC avant de faire passer les patients à d'autres traitements susceptibles de réduire la numération lymphocytaire, pour éviter d'exposer les patients à des effets additifs sur le système immunitaire (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique).
- Les patients présentant une faible numération lymphocytaire au départ ainsi que les patients suivant d'autres traitements immunomodulateurs ont été exclus des essais cliniques portant sur l'utilisation de fumarate de diméthyle dans la sclérose en plaques. L'emploi de fumarate

de diméthyle n'est pas recommandé chez les patients dont le système immunitaire est déjà compromis par d'autres traitements (antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, par exemple) ou affections (un syndrome d'immunodéficience, par exemple), en raison du risque possible d'effets additifs sur le système immunitaire.

Système vasculaire

ACH-DIMETHYL FUMARATE peut causer des bouffées vasomotrices (par exemple, chaleur, rougeur de la face et du cou, démangeaison, sensation de brûlure). Lors des études cliniques contrôlées par placebo et menées auprès de patients atteints de la sclérose en plaques, 34 % des patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée ont présenté des bouffées vasomotrices, comparativement à 5 % des patients sous placebo. Chez les sujets ayant présenté des bouffées vasomotrices, elles ont généralement fait leur apparition peu après l'instauration du traitement par fumarate de diméthyle et se sont habituellement atténuées ou résolues au fil du temps (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au cours des études cliniques). Dans la majorité des cas, les épisodes de bouffées vasomotrices ont été d'intensité légère à modérée. Chez les patients présentant des bouffées vasomotrices intenses, il faut songer à la possibilité qu'il s'agisse de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactoïdes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Hypersensibilité; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du produit).

La prise de ACH-DIMETHYL FUMARATE avec des aliments, l'administration de 325 mg d'acide acétylsalicylique en comprimés non entérosolubles avant la prise de ACH-DIMETHYL FUMARATE ou un retour temporaire à la dose de 240 mg/jour pourraient réduire la fréquence des bouffées vasomotrices (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement de la dose). L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à long terme pour maîtriser les bouffées vasomotrices est déconseillée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Appareil digestif

ACH-DIMETHYL FUMARATE peut causer des troubles gastro-intestinaux. Lors des études cliniques contrôlées par placebo et menées auprès de patients atteints de la sclérose en plaques, 48 % des patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée ont présenté des effets indésirables gastro-intestinaux, comparativement à 36 % des patients sous placebo. La fréquence accrue de troubles gastro-intestinaux associée au traitement par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée était principalement attribuable à la fréquence plus élevée des cas de nausées, de vomissements, de diarrhée, de douleur abdominale, de douleur abdominale haute et de dyspepsie. On a aussi signalé des cas de gastro-entérite plus fréquemment chez les patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée que chez ceux ayant reçu le placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au cours des études cliniques).

La prise de ACH-DIMETHYL FUMARATE avec des aliments ou un retour temporaire à la dose de 240 mg/jour pourraient accroître la tolérabilité chez les patients présentant des effets indésirables gastro-intestinaux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement de la dose).

L'emploi de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée n'ayant pas été évalué chez des patients présentant une grave affection gastro-intestinale évolutive, la prudence est de mise lors du traitement de ces patients.

Système immunitaire

Infections : Il faut éviter d'instaurer un traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE en présence de signes et de symptômes d'une infection grave.

La baisse de la numération lymphocytaire observée chez les patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée lors des études cliniques n'a pas été associée à une fréquence accrue d'infections. Toutefois, compte tenu du risque possible d'infections chez les patients présentant une lymphopénie soutenue, il faut conseiller aux patients de signaler à leur médecin tout symptôme d'une infection. En présence de signes et de symptômes d'une infection grave, il faut songer à interrompre le traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE jusqu'à ce que l'infection soit résolue.

Zona (herpès zoster) : Des cas de zona sont survenus chez des patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée. Bien que la majorité des cas n'aient pas été graves, des cas graves ont été signalés, notamment sous forme de zona disséminé, d'infection herpétique du nerf ophtalmique, de méningo-encéphalite causée par le virus du zona et de méningomyélite d'origine herpétique. Ces infections pourraient survenir à tout moment pendant le traitement. Il convient de surveiller l'apparition des signes et symptômes de zona chez les patients sous ACH-DIMETHYL FUMARATE. Advenant la survenue du zona, il faudra administrer le traitement approprié. En présence d'une infection grave, il faut songer à interrompre le traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE jusqu'à ce que l'infection soit résolue (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du produit).

Vaccinations : Lors des études cliniques, on n'a pas évalué l'innocuité de l'administration de vaccins vivants atténués pendant un traitement par fumarate de diméthyle. Les vaccins vivants s'accompagnent d'un risque possible d'infection clinique et sont déconseillés pendant le traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE.

L'efficacité des vaccins administrés pendant un traitement par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée n'a pas été évaluée lors des études cliniques.

Hypersensibilité et réactions anaphylactiques: Lors des essais cliniques, trois des 2560 patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée ont présenté de graves bouffées vasomotrices qui étaient probablement la manifestation d'une réaction d'hypersensibilité ou d'une réaction anaphylactoïde. La vie des trois patients n'était pas en danger, mais ils ont dû être hospitalisés. Des cas de réaction d'hypersensibilité, d'œdème de Quincke et de réaction anaphylactique ont été signalés depuis la commercialisation du produit (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du produit). Ces réactions se sont généralement présentées après la première dose, mais pourraient survenir à tout moment pendant le traitement; il se peut qu'elles soient graves et elles pourraient même mettre la vie du patient en danger. Les prescripteurs et les patients devraient tenir compte de la possibilité d'un scénario semblable advenant des bouffées vasomotrices intenses. Le patient doit recevoir comme consigne de cesser de prendre ACH-DIMETHYL FUMARATE et d'obtenir des soins

médicaux immédiatement advenant l'apparition de signes ou symptômes d'anaphylaxie ou d'œdème de Quincke. Le cas échéant, la réinstauration du traitement est déconseillée.

Appareil hépatobiliaire

Lors des études cliniques menées auprès de patients atteints de la sclérose en plaques, des élévations dans les taux des transaminases hépatiques (GPT et SGOT) supérieures à 1 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et inférieures à 3 fois la LSN sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée que chez les patients sous placebo. La fréquence accrue de l'élévation des transaminases hépatiques chez les patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée par rapport aux patients sous placebo a été surtout observée pendant les six premiers mois de traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Transaminases hépatiques).

Il est conseillé de faire vérifier les taux sériques d'aminotransférases et de phosphatase alcaline ainsi que la bilirubine totale avant l'instauration du traitement par ACH-DIMETHYL FUMURATE, le bilan le plus récent ne devant pas remonter à plus de six mois. Il est recommandé de révérifier les transaminases après six mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois pendant le traitement, et si l'analyse est cliniquement indiquée.

Il faut mettre fin au traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE si on soupçonne une atteinte hépatique cliniquement significative attribuable à fumarate de diméthyle.

Depuis la commercialisation de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, des cas d'atteinte hépatique cliniquement significative ont été signalés chez des patients sous fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée. Dans ces cas, l'atteinte hépatique est survenue quelques jours à plusieurs mois après l'instauration du traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE. Des signes et symptômes d'atteinte hépatique, notamment une élévation des aminotransférases sériques dépassant 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) accompagnée d'une augmentation de la bilirubine totale dépassant 2 fois la LSN, ont été observés. Ces anomalies se sont résolues lors de l'arrêt du traitement. Il a fallu hospitaliser le patient dans certains cas. Aucun des cas signalés n'a mené à une insuffisance hépatique, à une transplantation hépatique ou au décès du patient. Cependant, la survenue de nouvelles élévations des taux sériques d'aminotransférases jointe à des taux accrus de bilirubine résultant de dommages hépatocellulaires d'origine médicamenteuse est un important signe précurseur d'une atteinte hépatique grave pouvant mener à une insuffisance hépatique aiguë, à une transplantation hépatique ou, dans certains cas, au décès du patient.

Appareil renal

Lors des études cliniques menées auprès de patients atteints de la sclérose en plaques, des cas de protéinurie (protéinurie, microalbuminurie et présence d'albumine dans l'urine) ont été signalés légèrement plus souvent chez les patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée que chez les patients sous placebo. La signification de ces observations cliniques n'est pas connue à l'heure actuelle.

Il est conseillé de faire analyser l'urine avant l'instauration du traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE, l'analyse la plus récente ne devant pas remonter à plus de six mois. Il est

recommandé de refaire analyser l'urine après six mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois pendant le traitement, et si l'analyse est cliniquement indiquée.

On n'a pas évalué l'emploi de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée chez des patients qui prennent des médicaments à usage chronique et associés à un risque possible de néphrotoxicité (aminoglucosides, diurétiques, AINS ou lithium, par exemple). Par conséquent, l'utilisation de ACH-DIMETHYL FUMARATE commande la prudence chez de tels patients.

Populations particulières

Insuffisance hépatique : L'innocuité de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée n'a pas été évaluée en présence d'une insuffisance hépatique et on ignore si cette comorbidité accroît le risque d'une élévation des transaminases hépatiques ou d'autres effets indésirables pendant un traitement par fumarate de diméthyle. L'emploi de fumarate de diméthyle commande donc la prudence en présence d'une insuffisance hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil hépatobiliaire, Surveillance et épreuves de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations).

Insuffisance rénale : L'innocuité de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée n'a pas été évaluée en présence d'une insuffisance rénale et on ignore si cette comorbidité accroît le risque d'effets indésirables rénaux ou d'autres effets indésirables pendant un traitement par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée. L'emploi de fumarate de diméthyle commande donc la prudence en présence d'une insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil rénal, Surveillance et épreuves de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au cours des études cliniques, Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations).

Femmes enceintes : L'emploi de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées. Advenant une grossesse, le traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE ne doit être envisagé que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

On a détecté le fumarate de monométhyle dans le plasma fœtal des rats et des lapins après l'administration orale du fumarate de diméthyle aux mères. L'administration du fumarate de diméthyle à des rats et à des lapins à des doses équivalant à 11 et 16 fois la dose recommandée chez l'humain (selon l'ASC) respectivement n'a donné lieu à aucun signe de tératogénicité. L'exposition des rats mâles et des rats femelles à une dose 9 et 6 fois la dose recommandée chez l'humain respectivement (en mg/m²) n'a eu aucun effet sur la fécondité. On a observé une toxicité embryo-fœtale possiblement attribuable à la toxicité maternelle quand le fumarate de diméthyle a été administré pendant la période de l'organogenèse. On a observé des effets indésirables chez les rejetons quand le fumarate de diméthyle a été administré pendant les périodes prénatale et postnatale, la dose sans effet étant 4 fois la dose recommandée chez l'humain selon l'ASC (voir TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent : On ignore si le fumarate de diméthyle ou ses métabolites passent dans le lait humain. Vu que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, l'administration de ACH-DIMETHYL FUMARATE pendant l'allaitement commande la prudence.

Pédiatrie (< 18 ans) : On n'a pas évalué l'innocuité ni l'efficacité de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée chez les patients de moins de 18 ans. ACH-DIMETHYL FUMARATE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : Les études cliniques sur fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée ne comptaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si l'innocuité et l'efficacité de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée chez les patients de cet âge diffèrent de celles chez les patients plus jeunes. Les médecins qui choisissent de traiter des patients âgés doivent tenir compte de la fréquence accrue de maladies coexistantes dans cette population, de la prudence requise dans l'administration de pharmacothérapies concomitantes et de la nécessité possible d'une surveillance plus étroite et assidue (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières - Gériatrie).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est recommandé d'obtenir la formule sanguine complète (FSC) du patient, y compris la numération lymphocytaire, (bilan effectué il y a six mois ou moins) avant d'instaurer le traitement pour déterminer si la numération lymphocytaire est faible au départ, car ACH-DIMETHYL FUMARATE pourrait faire baisser la numération lymphocytaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie; EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique). Il est recommandé d'obtenir la FSC à nouveau, y compris la numération lymphocytaire, après six mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois par la suite, et si le bilan est cliniquement indiqué (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie; EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique).

Il est conseillé de faire analyser l'urine avant l'instauration du traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE, après six mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois pendant le traitement, et si l'analyse est cliniquement indiquée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil rénal; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au cours des études cliniques, Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique).

Il est conseillé de vérifier les transaminases hépatiques avant l'instauration du traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE, le bilan le plus récent ne devant pas remonter à plus de six mois. Il est recommandé de revérifier les transaminases après six mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois pendant le traitement, et si l'analyse est cliniquement indiquée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil hépatobiliaire; EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique).

Conseils à prodiguer au patient

Un feuillet d'information à l'intention du consommateur est fourni dans l'emballage de ACH-DIMETHYL FUMARATE, mais le médecin ou le pharmacien remettant le produit au patient doit aussi lui faire part de ce qui suit :

1. Généralités

Résumer les risques possibles et les avantages du traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE. Dire au patient de prendre ACH-DIMETHYL FUMARATE tel que prescrit.

Rappeler au patient qu'il ne doit pas cesser de prendre ACH-DIMETHYL FUMARATE ni passer à un autre traitement sans en avoir discuté avec le médecin prescripteur.

2. Baisse de la numération lymphocytaire

Aviser le patient que ACH-DIMETHYL FUMARATE pourrait faire baisser la numération lymphocytaire. Signaler au patient qu'on lui fera passer des analyses sanguines régulièrement et qu'il doit communiquer avec son médecin si des symptômes d'une infection grave (une pneumonie, par exemple) apparaissent.

3. Élévation des taux des enzymes hépatiques

Aviser le patient que ACH-DIMETHYL FUMARATE pourrait faire augmenter les taux des enzymes hépatiques. Signaler au patient qu'on lui fera passer des analyses sanguines régulièrement.

4. Protéines dans l'urine

Aviser le patient que ACH-DIMETHYL FUMARATE pourrait faire augmenter la quantité de protéines dans l'urine. Signaler au patient qu'on lui fera passer des analyses d'urine régulièrement.

5. Grossesse

Fournir aux femmes en âge de procréer des conseils sur l'utilisation de méthodes de contraception efficaces.

6. Réaction anapylactique

Indiquer au patient de cesser de prendre ACH-DIMETHYL FUMARATE et d'obtenir des soins médicaux immédiatement advenant l'apparition de signes ou symptômes d'anaphylaxie ou d'œdème de Quincke.

7. Effets indésirables courants :

Bouffées vasomotrices

Indiquer au patient que ACH-DIMETHYL FUMARATE pourrait causer des bouffées vasomotrices et qu'elles surviennent le plus souvent peu après l'instauration du traitement. Signaler au patient que le fait de prendre ACH-DIMETHYL FUMARATE avec des aliments ou de prendre 325 mg d'acide acétylsalicylique en comprimés non entérosolubles avant la prise de ACH-DIMETHYL FUMARATE peut aider à limiter la survenue de bouffées vasomotrices. Mentionner au patient que l'utilisation de l'acide acétylsalicylique à long terme pour maîtriser les bouffées vasomotrices est déconseillée. Chez les patients présentant des bouffées vasomotrices intenses, il faut songer à la possibilité qu'il s'agisse de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactoïdes.

Troubles gastro-intestinaux

Indiquer au patient que ACH-DIMETHYL FUMARATE pourrait causer des troubles gastro-intestinaux. Signaler au patient que le fait de prendre ACH-DIMETHYL FUMARATE avec des aliments ou de revenir temporairement à la dose de 240 mg/jour peut accroître la tolérabilité.

8. Vaccinations

Aviser le patient que les vaccins vivants atténués sont déconseillés pendant le traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE. L'efficacité des vaccins chez les patients prenant ACH-DIMETHYL FUMARATE n'est pas connue.

9. Interactions médicamenteuses

Signaler au patient que l'utilisation simultanée d'autres dérivés de l'acide fumarique (topiques ou systémiques) pendant le traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE est déconseillée. Aviser le patient que la coadministration d'antinéoplasiques d'immunosuppresseurs ou d'immunomodulateurs n'est pas recommandée en raison du risque possible d'effets additifs sur le système immunitaire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Survol des effets indésirables

Dans le cadre des deux études de phase III contrôlées par placebo, 1529 patients ont reçu fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, ce qui donne une exposition globale de 2371 années-personnes. Les effets indésirables décrits ci-après sont basés sur les données relatives au profil d'innocuité recueillies auprès de 769 patients traités avec fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée à raison de 240 mg deux fois par jour et auprès de 771 patients ayant reçu un placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à la prise de fumarate de diméthyle (fréquence > 10 %) étaient les bouffées vasomotrices et les troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, douleur abdominale et douleur abdominale haute). Dans la majorité des cas, les effets n'ont pas été graves. Les effets ayant été le plus souvent signalés comme motifs d'abandon du traitement (fréquence >1 %) chez les patients traités par fumarate de diméthyle étaient les bouffées vasomotrices (3 %) et les troubles gastro-intestinaux (4 %).

Effets indésirables au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont réalisées dans des conditions très précises, il est possible que le taux d'effets indésirables observé ne reflète pas le taux que l'on observe dans la pratique; en outre, il ne faut pas comparer ce taux à ceux que l'on observe dans des études cliniques portant sur d'autres médicaments. L'information relative aux effets secondaires observés dans des études cliniques est utile lorsqu'il s'agit de reconnaître les effets indésirables liés à un médicament et de connaître leur fréquence approximative.

Le tableau 1 énumère les effets indésirables survenus en cours de traitement à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée et

à une fréquence plus élevée d'au moins 1 % dans le groupe sous fumarate de diméthyle que chez les sujets sous placebo, dans le cadre des deux études de phase III contrôlées par placebo.

Tableau 1 – Effets indésirables survenus en cours de traitement à une fréquence ≥ 1 % chez les patients traités par fumarate de diméthyle et à une fréquence plus élevée d'au moins 1 % dans le groupe sous fumarate de diméthyle que dans le groupe sous placebo

Effet indésirable	Placebo n = 771	Fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée à 240 mg BID n = 769
Bouffées vasomotrices	33 (4,3 %)	265 (34,5 %)
Rhinopharyngite	159 (20,6 %)	170 (22,1 %)
Diarrhée	83 (10,8 %)	107 (13,9 %)
Infection urinaire	95 (12,3 %)	107 (13,9 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	87 (11,3 %)	99 (12,9 %)
Nausées	67 (8,7 %)	93 (12,1 %)
Douleur abdominale haute	45 (5,8 %)	76 (9,9 %)
Douleur abdominale	37 (4,8 %)	73 (9,5 %)
Protéinurie	59 (7,7 %)	67 (8,7 %)
Vomissements	37 (4,8 %)	65 (8,5 %)
Prurit	30 (3,9 %)	62 (8,1 %)
Éruption cutanée	26 (3,4 %)	58 (7,5 %)
Bouffée de chaleur	16 (2,1 %)	52 (6,8 %)
Présence d'albumine dans l'urine	27 (3,5 %)	46 (6,0 %)
Élévation de l'alanine aminotransférase (GPT)	38 (4,9 %)	45 (5,9 %)
Gastro-entérite	28 (3,6 %)	42 (5,5 %)

Effet indésirable	Placebo n = 771	Fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée à 240 mg BID n = 769
Érythème	10 (1,3 %)	36 (4,7 %)
Dyspepsie	20 (2,6 %)	35 (4,6 %)
Microalbuminurie	24 (3,1 %)	35 (4,6 %)
Élévation de l'aspartate aminotransférase (SGOT)	18 (2,3 %)	33 (4,3 %)
Gastrite	11 (1,4 %)	22 (2,9 %)
Sensation de brûlure	13 (1,7 %)	21 (2,7 %)
Malaise abdominal	11 (1,4 %)	19 (2,5 %)
Trouble gastro-intestinal	8 (1,0 %)	18 (2,3 %)
Lymphopénie	2 (0,3 %)	18 (2,3 %)
Présence de sang dans l'urine	7 (0,9 %)	16 (2,1 %)
Sécheresse de la bouche	6 (0,8 %)	16 (2,1 %)
Élévation de l'hormone parathyroïde dans le sang	6 (0,8 %)	15 (2,0 %)
Impression d'avoir chaud	2 (0,3 %)	15 (2,0 %)
Rhinorrhée	8 (1,0 %)	15 (2,0 %)
Dermatite allergique	5 (0,6 %)	13 (1,7 %)
Baisse de la numération leucocytaire	1 (0,1 %)	13 (1,7 %)
Dysesthésie	5 (0,6 %)	12 (1,6 %)
Hypersensibilité	2 (0,3 %)	11 (1,4 %)
Diminution du poids	3 (0,4 %)	11 (1,4 %)

Effet indésirable	Placebo n = 771	Fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée à 240 mg BID n = 769
Otite moyenne	1 (0,1 %)	10 (1,3 %)
Baisse de la numération lymphocytaire	1 (0,1 %)	9 (1,2 %)

Bouffées vasomotrices : Lors des études contrôlées par placebo, 34 % des patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée ont présenté des bouffées vasomotrices, comparativement à 5 % des patients sous placebo. La fréquence des cas de bouffées vasomotrices (par exemple, chaleur, rougeur de la face et du cou, démangeaison, sensation de brûlure) était plus élevée au début du traitement (surtout pendant le premier mois) et diminuait avec le temps. Dans la majorité des cas, les épisodes de bouffées vasomotrices ont été d'intensité légère à modérée. Parmi l'ensemble de patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, 3 % ont abandonné le traitement en raison des bouffées vasomotrices, comparativement à un taux d'abandons inférieur à 1 % chez les sujets sous placebo. Moins de 1 % des patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée ont présenté des bouffées vasomotrices graves, caractérisées par un érythème généralisé, une éruption cutanée et/ou un prurit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système vasculaire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Troubles gastro-intestinaux : Lors des études contrôlées par placebo, 48 % des patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée ont présenté des effets indésirables gastro-intestinaux, comparativement à 36 % des patients sous placebo. Quand on a comparé les patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée aux patients sous placebo, la fréquence des troubles gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, douleur abdominale haute et dyspepsie) était plus élevée au début du traitement (surtout pendant le premier mois) et diminuait habituellement avec le temps. Parmi les patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, 4 % ont abandonné le traitement en raison des troubles gastro-intestinaux, comparativement à moins de 1 % des patients sous placebo. Moins de 1 % des patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée ont présenté des cas graves de troubles gastro-intestinaux particuliers, notamment une gastro-entérite ou une gastrite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Infections : La fréquence des infections (60 % c. 56 %) et des infections graves (2 % c. 1 %) était semblable chez les patients sous fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée et dans le groupe placebo, respectivement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Infections; EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique).

Transaminases hépatiques : Lors des études contrôlées par placebo, on a observé des élévations dans les taux des transaminases hépatiques. Dans la majorité des cas, ces élévations étaient inférieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Une élévation de l'alanine aminotransférase (aussi appelée glutamate pyruvate transminase ou GPT) supérieure à 1 fois la

LSN et inférieure à 3 fois la LSN s'est produite chez 42 % des patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée et chez 31 % des patients sous placebo.

Une élévation de l'aspartate aminotransférase (aussi appelée sérum glutamo-oxalacétique transaminase ou SGOT) supérieure à 1 fois la LSN et inférieure à 3 fois la LSN s'est produite chez 24 % des patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée et chez 19 % des patients sous placebo. La fréquence accrue de l'élévation des transaminases hépatiques chez les patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée par rapport aux patients sous placebo a été surtout observée pendant les six premiers mois de traitement. Le taux d'abandons du traitement attribuables à l'élévation des transaminases hépatiques était inférieur à 1 %, tant chez les patients sous fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée que chez ceux sous placebo. Pendant les études contrôlées par placebo, il n'y a pas eu de cas où une élévation des transaminases supérieure ou égale à 3 fois la LSN a été accompagnée d'une augmentation de la bilirubine totale dépassant 2 fois la LSN. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil hépatobiliaire, Surveillance et épreuves de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique).

Appareil rénal : Des cas de protéinurie (protéinurie, microalbuminurie et présence d'albumine dans l'urine) ont été signalés légèrement plus souvent chez les patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée que chez les patients sous placebo (Tableau 1). L'incidence globale des effets indésirables rénaux et urinaires, y compris les effets indésirables graves et les effets indésirables menant à l'arrêt du traitement, était semblable, que les patients aient reçu fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée ou le placebo. Aucun cas d'insuffisance rénale grave n'a été signalé. Lors des analyses d'urine, la proportion de patients ayant des valeurs protéiques de 1+ ou plus était semblable dans les deux groupes, soit de 43 % chez les sujets sous fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée et de 40 % chez les sujets sous placebo. Les observations de protéinurie en laboratoire n'ont généralement pas été progressives. Les cas de cétonurie ont été plus fréquents chez les patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée que chez ceux recevant le placebo, mais ils n'ont pas été associés à une augmentation des autres effets indésirables rénaux ou urinaires (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique).

Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique

Lors des études contrôlées par placebo et portant sur des sujets atteints de la sclérose en plaques, les anomalies suivantes ont été signalées dans les résultats obtenus en hématologie et en chimie clinique :

Hématologie

- La majorité des patients (plus de 98 %) présentaient une numération lymphocytaire normale avant l'instauration du traitement. Chez les sujets traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, la numération lymphocytaire a diminué pendant la première année puis s'est stabilisée. En moyenne, la numération lymphocytaire a diminué d'environ 30 % par rapport au départ, mais les numérations lymphocytaires moyenne et médiane sont demeurées dans les limites de la normale. On a observé des lymphocytémies inférieures à $0,5 \times 10^9/L$ chez moins de 1 % des patients sous placebo et chez 6 % des

patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée. Dans le cadre d'études cliniques contrôlées et non contrôlées, 9 % des patients ont présenté des lymphocytémies de $0,5 \times 10^9/L$ ou plus mais inférieures à $0,8 \times 10^9/L$ pendant au moins six mois. Deux pour cent (2 %) des patients ont présenté des lymphocytémies inférieures à $0,5 \times 10^9/L$ pendant au moins six mois et chez ces patients, la numération lymphocytaire est demeurée inférieure à $0,5 \times 10^9/L$ d'après la majorité des vérifications effectuées au fil du traitement.

- Une hausse passagère du nombre moyen d'éosinophiles a été notée pendant les deux premiers mois du traitement par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).

Chimie clinique

- Lors des études contrôlées par placebo, la cétonurie mesurée (1+ ou plus) a été plus marquée chez les patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée (45 %) que chez ceux sous placebo (10 %). Aucune conséquence clinique indésirable n'a été observée dans le cadre des essais cliniques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Appareil rénal).
- On a observé une baisse des taux de calcitriol (aussi appelé 1,25-dihydroxyvitamine D) chez les sujets sous fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée par rapport à ceux sous placebo (baisse médiane en pourcentage au bout de 2 ans par rapport au départ : 25 % contre 15%) et une élévation des taux de l'hormone parathyroïde (PTH) chez les sujets sous fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée par rapport à ceux sous placebo (hausse médiane en pourcentage au bout de 2 ans par rapport au départ : 29 % contre 15%). Les valeurs moyennes pour des deux paramètres sont demeurées dans les limites de la normale. Aucune conséquence clinique indésirable n'a été observée dans le cadre des essais cliniques.

Effets indésirables observés moins fréquemment pendant les essais cliniques (< 1 %)

La liste ci-dessous énumère les effets indésirables survenus en cours de traitement et signalés par les patients recevant toute dose de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée lors des études contrôlées par placebo et menées auprès de sujets atteints de la SEP (n = 1 720). La fréquence des effets indésirables énumérés était inférieure à 1 % mais supérieure d'au moins 0,3 % à celle observée dans le groupe placebo (n = 836). Les effets indésirables déjà inclus dans le tableau 1 ont été exclus de la liste ci-après. Bien que les effets signalés soient survenus pendant le traitement, fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée n'en était pas nécessairement la cause.

Les effets indésirables sont énumérés selon le système ou la fonction touchés, puis par ordre de fréquence décroissant chez les patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée.

Analyses de laboratoire : élévation de la bêta-2-microglobuline, baisse du nombre de neutrophiles, élévation de la kaliémie

Appareil digestif : parodontite, caries dentaires, intoxication alimentaire, défécation impérieuse, éructation

Appareil hépatobiliaire : trouble hépatique

Infections et infestations : conjonctivite infectieuse, cellulite, trachéite

Lésions, empoisonnement et complications thérapeutiques : fracture du pied, fracture de la cheville

Peau et tissus sous-cutanés : éruption prurigineuse, sensation de brûlure, éruption maculaire, érythème généralisé, éruption généralisée, réaction de photosensibilité, éruption érythémateuse

Système cardiaque : extrasystoles supraventriculaires, bloc auriculoventriculaire du premier degré, angine de poitrine

Système immunitaire : allergie alimentaire

Système nerveux : dysgueusie, dysarthrie, migraine accompagnée (avec aura), trouble cognitif

Systèmes sanguin et lymphatique : éosinophilie

Système vasculaire : hyperémie, varices

Troubles généraux : douleur thoracique non cardiaque, malaise

Troubles mammaires et de l'appareil génital : douleur aux seins

Troubles métaboliques et nutritionnels : hypercholestérolémie

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : arthrite, raideur articulaire

Troubles psychiatriques : modification de l'humeur

Troubles rénaux et urinaires : incontinence urinaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion des sinus, asthme

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : papillome, lipome, cancer du sein (cas survenus pendant les études de prolongation ouvertes)

Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Depuis la commercialisation du produit, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez des patients traités par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, y compris de rares cas d'anaphylaxie et d'œdème de Quincke. Les signes et symptômes comprenaient une difficulté à respirer, de l'urticaire et l'enflure de la gorge et de la langue.

Une leucoencéphalopathie multifocale progressive est apparue en présence d'une lymphopénie ($< 0,91 \times 10^9/L$) à la suite de l'administration d'ACH-DIMETHYL FUMURATE. Ces cas de LMP sont survenus le plus souvent en présence d'une lymphopénie modérée ou grave prolongée.

Depuis la commercialisation de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, des anomalies dans la fonction hépatique (élévation des transaminases supérieure ou égale à 3 fois la LSN accompagnée d'une augmentation de la bilirubine totale dépassant 2 fois la LSN) ont été signalées à la suite de l'administration du produit. Ces anomalies se sont résolues lors de l'arrêt du traitement.

Des cas de zona ont été signalés à la suite de l'administration de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, depuis la commercialisation du produit. La majorité des cas ont été qualifiés de non graves.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Survol

Chez l'être humain, fumarate de diméthyle est en grande partie métabolisé par les estérases avant son entrée dans la circulation générale puis est métabolisé davantage par l'entremise du cycle des acides tricarboxyliques, sans l'intervention d'isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). Les études d'inhibition et d'induction des enzymes CYP *in vitro*, une étude de la glycoprotéine P et les études portant sur la liaison aux protéines du fumarate de diméthyle et du fumarate de monométhyle (FMM, l'un des principaux métabolites du fumarate de diméthyle) n'ont pas permis de recenser les interactions médicamenteuses possibles.

Interactions avec d'autres médicaments

L'utilisation simultanée d'autres dérivés de l'acide fumarique (topiques ou systémiques) pendant le traitement par fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée est déconseillée.

On a effectué des analyses en clinique pour vérifier s'il y avait risque d'interactions médicamenteuses entre fumarate de diméthyle et des médicaments couramment utilisés pour traiter la sclérose en plaques, notamment en analysant des doses uniques d'interféron bêta-1a administré par voie intramusculaire et d'acétate de glatiramère. Ces médicaments n'ont pas modifié le profil pharmacocinétique de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée. ACH-DIMETHYL FUMARATE n'est pas indiqué en association avec ces médicaments.

Quand on a administré à des volontaires adultes en santé 325 mg d'acide acétylsalicylique en comprimés non entérosolubles une trentaine de minutes avant la prise de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, sur une période de 4 jours, le profil pharmacocinétique de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée n'a pas changé et la fréquence et la sévérité des bouffées vasomotrices ont diminué. L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à long terme pour maîtriser les bouffées vasomotrices est déconseillée. Il faut peser les risques possibles associés à l'acide acétylsalicylique avant de le coadministrer avec ACH-DIMETHYL FUMARATE.

Lors d'une étude pharmacocinétique croisée à deux périodes menée chez 40 femmes en santé, la coadministration de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée (240 mg BID) et d'un

contraceptif oral monophasique (association de 250 mcg de norgestimate à 35 mcg d'éthinylestradiol) pendant 21 jours n'a produit aucun effet pertinent sur l'exposition au contraceptif oral (jour 21). On n'a pas effectué d'études sur les interactions possibles entre fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée et les contraceptifs oraux renfermant d'autres progestogènes mais, d'après les résultats d'études d'induction des enzymes CYP *in vitro*, on ne s'attend pas à ce qu'il y ait un effet sur l'exposition (voir **Survol**).

Interactions pharmacodynamiques

Antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs : Le fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée n'a pas fait l'objet d'études chez des patients prenant des antinéoplasiques ou des immunosuppresseurs. La coadministration de fumarate de diméthyle est déconseillée chez ces patients en raison du risque possible d'effets additifs sur le système immunitaire. Pour éviter de tels effets additifs, la prudence est aussi recommandée quand on fait passer les patients d'un traitement à longue durée d'action sur le système immunitaire à un traitement par fumarate de diméthyle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).

Vaccins : L'utilisation de vaccins vivants atténués s'accompagne parfois d'un risque d'infection et n'est pas recommandée. Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins vivants atténués chez les patients traités par le diméthyl fumarate en capsules à libération retardée.

Médicaments associés à une néphrotoxicité : On n'a pas évalué l'emploi de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée chez des patients qui prennent des médicaments à usage chronique et associés à un risque possible de néphrotoxicité (aminoglucosides, diurétiques, AINS ou lithium, par exemple). Par conséquent, l'utilisation d'ACH-DIMETHYL FUMARATE commande la prudence chez de tels patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil rénal; EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalie des résultats en hématologie et en chimie clinique).

Corticostéroïdes : Lors des études cliniques menées auprès de sujets atteints de la sclérose en plaques, on a parfois traité les poussées à l'aide d'une corticostéroïdothérapie de courte durée. Bien que cette mesure n'ait pas occasionné une fréquence accrue d'infections lors des études cliniques, il faut rappeler aux patients la possibilité d'une augmentation du risque d'infection attribuable aux effets additifs des corticostéroïdes sur le système immunitaire.

Interactions avec les aliments

L'effet des aliments sur l'exposition du patient à fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée n'est pas cliniquement significatif. Le ACH-DIMETHYL FUMARATE peut se prendre avec ou sans nourriture.

Interactions avec les résultats des épreuves de laboratoire

Sans objet.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations

Populations particulières :

Insuffisance rénale ou hépatique : Le fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée n'a pas fait l'objet d'études chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Le profil pharmacocinétique et le métabolisme de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée observés chez des adultes en santé ne laissent présager aucun effet sur l'exposition au fumarate de monométhyle. Par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. Il faut tout de même faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une atteinte rénale ou hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Pédiatrie : Le fumarate de diméthyle n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Gériatrie : Les études cliniques sur fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée comptaient un nombre limité de patients âgés de 55 ans ou plus et ne comptaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si l'innocuité et l'efficacité de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée chez les patients de cet âge diffèrent de celles chez les patients plus jeunes. Étant donné le mode d'action du médicament, un ajustement de la dose chez les patients âgés ne serait aucunement nécessaire. Les médecins qui choisissent de traiter des patients âgés doivent tenir compte de la fréquence accrue de maladies coexistantes dans cette population, de la prudence requise dans l'administration de pharmacothérapies concomitantes et de la nécessité possible d'une surveillance plus étroite et assidue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Posologie recommandée et ajustement de la dose

Dose initiale : Au départ, il faut prendre ACH-DIMETHYL FUMARATE à raison de 120 mg deux fois par jour, par voie orale : dose totale de 240 mg par jour.

Dose usuelle : Au bout de 7 jours, il faut passer à la dose recommandée de 240 mg deux fois par jour, par voie orale : dose totale de 480 mg par jour.

On peut revenir temporairement à la dose de 120 mg deux fois par jour (dose totale de 240 mg par jour) pour réduire la fréquence des bouffées vasomotrices et des effets secondaires gastro-intestinaux. Au bout d'un mois au maximum, il faut recommencer la prise orale de 240 mg deux fois par jour. ACH-DIMETHYL FUMARATE peut se prendre avec ou sans nourriture. Dans le cas des patients présentant des effets secondaires gastro-intestinaux, le fait de prendre ACH-DIMETHYL FUMARATE avec des aliments pourrait en accroître la tolérabilité.

Lors d'une étude de 4 jours menée auprès de volontaires en bonne santé, l'administration de 325 mg d'acide acétylsalicylique en comprimés non entérosolubles avant la prise de fumarate de diméthyle a réduit la fréquence et la sévérité des bouffées vasomotrices. L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à long terme pour maîtriser les bouffées vasomotrices n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Administration

ACH-DIMETHYL FUMARATE se prend par voie orale, avec ou sans nourriture.

Il faut avaler la capsule entière. Il faut éviter d'écraser, de diviser ou de dissoudre la capsule et son contenu, car la membrane entérosoluble des microgranules dans la capsule aide à prévenir les effets irritants sur l'estomac.

Dose oubliée

En cas d'oubli, la dose oubliée peut se prendre si l'intervalle entre la dose du matin et celle du soir est d'au moins 4 heures. Autrement, il faut poursuivre le traitement en prenant la prochaine dose au moment habituel.

SURDOSAGE

Si vous soupçonnez une surdose, contactez le centre antipoison de votre région.

Des cas de surdosage ont été signalés. Les symptômes décrits dans ces cas concordaient avec le profil d'effets indésirables connu de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée. Autant que l'on sache, il n'existe pas d'antidote ni d'intervention thérapeutique pour accélérer l'élimination de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée. Advenant une surdose, il est recommandé d'instaurer un traitement cliniquement indiqué en fonction des symptômes. On n'a pas évalué de façon adéquate l'innocuité de doses cumulatives dépassant 720 mg par jour (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Il a été démontré que le fumarate de diméthyle et son métabolite, le fumarate de monométhyle (FMM), activent la voie transcriptionnelle Nrf2 (*Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*) *in vitro* et *in vivo* tant chez les animaux que chez les humains. La voie Nrf2 joue un rôle dans la réponse cellulaire au stress oxydatif. Le fumarate de diméthyle a aussi exercé des effets anti-inflammatoires *in vitro* et *in vivo*. Le mécanisme par lequel fumarate de diméthyle exerce son effet thérapeutique en présence de la sclérose en plaques n'est pas connu.

Pharmacodynamie

La principale réponse pharmacodynamique au traitement par fumarate de diméthyle semble découler en partie de l'activation de la voie Nrf2. L'activation de la voie Nrf2 mène à l'expression accrue des gènes antioxydants. D'après des études effectuées *in vitro* et *in vivo* avec des animaux, l'expression accrue des gènes antioxydants stimulée par le facteur de transcription Nrf2 en réponse au fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée ou au FMM protégerait divers types de cellules et de tissus, notamment dans le SNC, contre le stress oxydatif toxique induit aux fins d'analyse.

Le fumarate de diméthyle a produit des effets anti-inflammatoires *in vitro*, notamment une réduction de la production de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires qui avait été stimulée par l'activation de la voie TLR-4 lors de l'administration de lipopolysaccharide. On a aussi découvert que le fumarate de diméthyle joue un rôle mécaniste dans la formation de cellules dendritiques de type II et dans la cytodifférenciation immunitaire favorisant un phénotype anti-inflammatoire TH2. Ces réponses anti-inflammatoires réduiraient l'activation aberrante des cellules immunitaires qui caractérise les maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques. Ces effets anti-inflammatoires observés *in vitro* concordaient avec les résultats des études menées *in vivo*. Lors des études cliniques de phase III, la numération lymphocytaire moyenne a diminué d'environ 30 % par rapport au départ pendant la première année et s'est stabilisée, demeurant à ce niveau moins élevé.

Lors d'une analyse de 4 jours menée auprès de volontaires adultes en santé prenant fumarate de diméthyle, les scores pour les bouffées vasomotrices ont diminué, le score maximum ayant été

relevé le premier jour du traitement, même si les concentrations plasmatiques de FMM étaient plus élevées au moment de la dernière dose. L'administration de 325 mg d'acide acétylsalicylique en comprimés non entérosolubles 30 minutes avant la prise de fumarate de diméthyle a atténué les bouffées vasomotrices (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dans une étude clinique chez des patients atteints de formes récurrentes de SEP, des patients traités par le diméthyl fumarate en capsules à libération retardée et des interférons non pégylés ont présenté une réponse immunitaire comparable à l'antigène de rappel (ré-exposition à l'anatoxine tétanique) inactivé par le néoantigène (première vaccination avec le vaccin conjugué polysaccharidique anti-méningococcique C conjugué), alors que la réponse immunitaire à différents sérotypes d'un vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque 23-valent non conjugué variait dans les deux groupes de traitement. De petites différences numériques dans la réponse à l'anatoxine tétanique et au polysaccharide pneumococcique de sérotype 3 ont été notées en faveur de l'interféron non pégylé.

Effet sur le système cardiovasculaire : L'administration de doses uniques de 240 ou 360 mg de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée n'a eu aucun effet sur l'intervalle QTc quand on a comparé fumarate de diméthyle à un placebo dans le cadre d'une étude du QTc menée auprès de sujets en bonne santé.

Pharmacocinétique

Après son administration par voie orale, fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée subit rapidement une hydrolyse présystémique sous l'effet des estérases et est converti en son principal métabolite, le fumarate de monométhyle (FMM), qui est actif lui aussi. La concentration plasmatique du fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée n'est pas mesurable après l'administration orale de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée. C'est pourquoi toutes les analyses pharmacocinétiques pour fumarate de diméthyle ont été effectuées en fonction des concentrations plasmatiques de FMM. Les données pharmacocinétiques ont été obtenues auprès de sujets atteints de sclérose en plaques (SEP) et de volontaires en bonne santé.

Absorption: Les courbes concentration-temps pour fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée sont caractérisées par une forte variabilité d'une personne à l'autre. Le T_{max} (temps pour atteindre la concentration maximale) de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée est de 2 à 5 heures. Étant donné que les microgranules de fumarate de diméthyle sont protégés par une membrane entérosoluble, l'absorption commence seulement après que les microgranules ont quitté l'estomac (généralement moins d'une heure après la prise). Après l'administration de 240 mg deux fois par jour avec des aliments, le pic plasmatique médian (C_{max}) était de 1,72 mg/L et l'exposition globale (ASC) était de 8,02 h.mg/L chez les sujets atteints de la SEP (une augmentation à peu près proportionnelle à la dose a été observée dans la C_{max} et l'ASC lors des études où la dose administrée allait de 120 à 360 mg).

L'effet des aliments sur l'exposition du patient à fumarate de diméthyle n'est pas cliniquement significatif. Par conséquent, ACH-DIMETHYL FUMARATE peut se prendre avec ou sans nourriture.

D'après les résultats de l'analyse de variance, le poids corporel est la principale covariable pour l'exposition (C_{max} et ASC) chez les sujets présentant une sclérose en plaques rémittente ou cyclique. Toutefois, cette variable n'a eu aucun effet sur l'innocuité et l'efficacité évaluées lors des études cliniques. Le sexe et l'âge du patient n'ont eu aucun impact statistiquement significatif sur la C_{max} et l'ASC.

Distribution : Le volume apparent de distribution après l'administration orale de 240 mg de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée varie entre 53 et 73 L chez les sujets en bonne santé. Le taux de liaison du FMM aux protéines plasmatiques se situe généralement entre 27 % et 40 % chez l'humain.

Métabolisme : Chez l'humain, fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée est en grande partie métabolisé par les estérases, omniprésentes dans les voies digestives, le sang et les tissus, avant son entrée dans la circulation générale. Il est métabolisé davantage par l'entremise du cycle des acides tricarboxyliques (aussi appelé cycle de Krebs), sans l'intervention d'isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). L'étude d'une dose unique de 240 mg de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée radiomarquée au carbone 14 a permis de recenser les métabolites plasmatiques suivants : fumarate de monométhyle, acide fumarique et citrique, glucose. Le métabolisme subséquent de l'acide fumarique et citrique s'effectue par l'entremise du cycle de Krebs, la voie d'élimination principale étant le système respiratoire, lors de l'expiration du dioxyde de carbone (CO₂). Moins de 0,1 % de la dose se retrouve dans l'urine sous forme de fumarate de diméthyle inchangé.

Les études d'inhibition et d'induction des enzymes CYP *in vitro*, une étude de la glycoprotéine P et les études portant sur la liaison aux protéines n'ont pas révélé de risques d'interactions médicamenteuses possibles associés au fumarate de monométhyle.

Excrétion : La respiration, plus particulièrement l'expiration du CO₂, est la principale voie d'élimination de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, expulsant de l'organisme environ 60 % de la dose. On retrouve 15,5 % de la dose dans l'urine et 0,9 % de la dose dans les fèces, les systèmes rénal et intestinal servant de voies d'élimination secondaires.

La demi-vie du FMM étant brève (environ 1 heure), aucune quantité de FMM ne persiste dans la circulation au bout de 24 heures chez la majorité des patients. L'administration de doses multiples de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée conformément à la posologie recommandée ne donne pas lieu à l'accumulation de FMM.

Linéarité : Lors des études où les sujets ont reçu des doses uniques ou multiples de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée allant de 120 à 360 mg, on a observé que l'exposition au médicament augmente à peu près proportionnellement à la dose.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Le fumarate de diméthyle n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

Le profil pharmacocinétique de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée administré à raison de 240 mg deux fois par jour a été évalué dans le cadre d'une petite étude ouverte menée sans groupe témoin auprès de 22 patients de 13 à 17 ans atteints d'une SEP rémittente (dont 21 ont été inclus dans l'analyse de la pharmacocinétique). Les données pharmacocinétiques de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée chez ces adolescents concordaient avec celles observées précédemment chez des patients adultes (C_{\max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/L; ASC_{0-12h} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/L, ce qui correspond à une exposition (ASC) quotidienne globale de 7,24 h.mg/L).

Gériatrie : Le profil pharmacocinétique de fumarate de diméthyle chez les patients de 65 ans ou plus n'a pas fait l'objet d'études (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Gériatrie).

Poids corporel et sexe : Le poids corporel est la principale covariable pour l'exposition (C_{\max} et ASC) chez les sujets présentant une sclérose en plaques rémittente ou cyclique. Toutefois, cette

variable n'a eu aucun effet sur l'innocuité et l'efficacité évaluées lors des études cliniques. Le sexe et l'âge du patient n'ont eu aucun impact statistiquement significatif sur la C_{max} .

Race : La race et l'ethnicité n'ont aucun effet sur la pharmacocinétique de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée.

Insuffisance hépatique : Étant donné que le fumarate de diméthyle et le FMM sont métabolisés par les estérases présentes dans la plupart des tissus, sans l'intervention d'isoenzymes du cytochrome P450, on n'a pas analysé la pharmacocinétique chez des sujets présentant une dysfonction hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale : Étant donné que le système rénal est l'une des voies d'élimination secondaires pour fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, excrétant moins de 16 % de la dose administrée, on n'a pas analysé la pharmacocinétique chez des sujets présentant une atteinte rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Insuffisance rénale).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les capsules ACH-DIMETHYL FUMARATE (fumarate de diméthyle) à une température de 15 à 30° C et dans l'emballage original pour les protéger de la lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ACH-DIMETHYL FUMARATE se présente sous forme de microgranules entérosolubles dans une capsule à enveloppe dure à base de gélatine. Chaque capsule contient 120 mg ou 240 mg de fumarate de diméthyle.

Capsules dosées à 120 mg : Capsules à enveloppe dure à base de gélatine de taille "0" avec capuchon vert et corps blanc, portant l'inscription "HR1" à l'encre noir sur le corps de la gélule contenant des comprimés à enrobage entérique ronds, biconvexes, blancs à blanc cassés avec rien sur chaque côté.

Conditionnement de la dose de 120 mg :

Bouteilles de PEHD à 14 capsules

Bouteilles de PEHD à 500 capsules

Boîtes de 14 capsules: Une plaquette alvéolée avec 14 capsules

Boîtes de 56 capsules: Quatre plaquettes alvéolée avec 14 capsules chacune

Capsules dosées à 240 mg: Capsules à enveloppe dure à base de gélatine de taille "0" avec capuchon vert et corps blanc, portant l'inscription "HR2" à l'encre noir sur le corps de la gélule contenant des comprimés à enrobage entérique ronds, biconvexes, blancs à blanc cassés avec rien sur chaque côté.

Conditionnement de la dose de 240 mg :

Bouteilles de PEHD à 46 capsules

Bouteilles de PEHD à 60 capsules

Bouteilles de PEHD à 180 capsules

Bouteilles de PEHD à 500 capsules

Boîtes de 56 capsules: Quatre plaquettes alvéolée avec 14 capsules chacune

Ingrédients non médicinaux de la capsule de 120 mg : Silice anhydre colloïdale, sodium de croscarmellose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, copolymère d'acide méthacrylique-méthacrylate de méthyle (1:1), cellulose microcristalline silicifiée, talc, et citrate de triéthyle. L'enveloppe de la capsule, imprimée à l'encre noire, contient les ingrédients inactifs suivants: AD & C bleu 1, gélatine, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, propylèneglycol, shellac et dioxyde de titane.

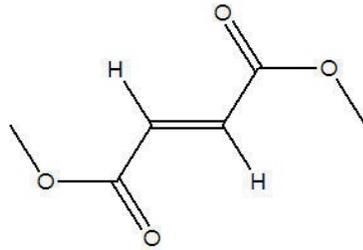
Ingrédients non médicinaux de la capsule de 240 mg : Silice anhydre colloïdale, sodium de croscarmellose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, copolymère d'acide méthacrylique-méthacrylate de méthyle (1:1), cellulose microcristalline silicifiée, talc, et citrate de triéthyle. L'enveloppe de la capsule, imprimée à l'encre noire, contient les ingrédients inactifs suivants: AD & C bleu 1, gélatine, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, propylèneglycol, shellac et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : fumarate de diméthyle
Nom chimique : Diméthyl (2E) -but-2-énedioate
CAS : 624-49-7
Formule et masse moléculaires : C₆H₈O₄ et 144,13 g/mol
Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le fumarate de diméthyle est une poudre blanche à blanc cassé qui est soluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée de biodisponibilité de deux capsules, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à une séquence, à deux jours, à une dose unique, avec une capsule retardée, 240 mg toutefois, Fumarate de diméthyle, Accord Healthcare Inc.) avec une capsule de libération retardée de 240 mg de TECFIDERA^{MD} (fumarate de diméthyle, Biogen Canada Inc) chez 54 adultes humains sains à jeun.

fumarate de monométhyle (1x 240 mg fumarate de diméthyle) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes Géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng.h/mL)	4240.14 4356.72 (24.8)	4056.49 4175.18 (24.2)	104.6	101.0 - 108.4
ASC _I (ng.h/mL)	4256.04 4372.63 (24.8)	4088.58 4203.55 (23.8)	104.2	100.7 - 107.9
C _{max} (ng/mL)	2578.44 2662.16 (26.0)	2359.60 2489.56 (33.9)	109.1	101.9 - 116.8
T _{max} [§] (h)	1.750 (1.00 - 4.67)	2.250 (1.25 - 4.67)		
t _{1/2} [€] (h)	0.71 (40.8)	0.77 (55.9)		

*ACH-DIMETHYL FUMARATE, Capsules à libération retardée de 240 mg, (Accord Healthcare Inc.)

†Capsules à libération retardée de TECFIDERA[®] (fumarate de diméthyle) (Biogen Canada Inc.),

§Exprimé en tant que médiane (intervalle) uniquement

€Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

Une étude de bioéquivalence croisée à double insu, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, deux doses orales uniques de ACH-DIMETHYL FUMARATE 240 mg, capsules à libération retardée (Accord Healthcare Inc.) avec TECFIDERA[®] (fumarate de diméthyle, Biogen Canada Inc.), 240 mg de capsules à libération retardée ont été administrés à des sujets adultes en bonne santé, nourris. Un résumé des données comparatives sur la biodisponibilité de 58 sujets est présenté dans le tableau suivant:

fumarate de monométhyle (1x 240 mg fumarate de diméthyle) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes Géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng.h/mL)	4327.33 4406.88 (18.8)	4346.48 4430.71 (19.1)	99.6	96.7 - 102.6
ASC _I (ng.h/mL)	4453.10 4541.28 (19.8)	4457.02 4538.50 (18.7)	99.9	97.1 - 102.9
C _{max} (ng/mL)	2778.59 3010.37 (40.2)	2663.13 2855.70 (35.3)	104.3	94.0 - 115.8
T _{max} [§] (h)	4.67 (1.00 - 6.67)	3.83 (1.00 - 7.00)		
T _{1/2} [€] (h)	0.83 (67.2)	0.86 (56.4)		

*ACH-DIMETHYL FUMARATE, Capsules à libération retardée de 240 mg, (Accord Healthcare Inc.)

†Capsules à libération retardée de TECFIDERA® (fumarate de diméthyle) (Biogen Canada Inc.),

§Exprimé en tant que médiane (intervalle) uniquement

€Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

Données démographiques et méthodologie de l'étude

Tableau 2- Résumé des données démographiques sur les participants aux études cliniques portant sur la sclérose en plaques

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
Étude 1 (DEFINE)	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée 240 mg ou placebo, deux ou trois fois par jour (par voie orale). Étude de 2 ans	fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée BID : n = 410 fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée TID : n = 416 Placebo : n = 408	39 ans (18 – 56)	Hommes : 26 % Femmes : 74 %

Étude 2 (CONFIRM)	Étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, avec l'acétate de glatiramère (AG) comme agent de référence à l'insu de l'évaluateur.	fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée 240 mg ou placebo, deux ou trois fois par jour (par voie orale), ou AG. Étude de 2 ans	fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée BID : n = 359 fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée TID : n = 345 Placebo : n = 363 AG : n = 350	37 ans (18 – 56)	Hommes : 30 % Femmes : 70 %
----------------------	---	---	--	---------------------	--------------------------------------

L'efficacité et l'innocuité de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée ont été démontrées dans le cadre de deux études portant sur l'administration de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée deux ou trois fois par jour chez des patients atteints d'une sclérose en plaques (SEP) rémittente (parfois appelée cyclique). Pendant les sept premiers jours, les sujets ont pris fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée à raison de 120 mg deux ou trois fois par jour, puis on a porté la dose à 240 mg deux ou trois fois par jour. Les patients inclus dans les deux études présentaient un score de 0 à 5 à l'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke (EDSS) au départ, avaient présenté au moins une rechute ou poussée au cours de l'année précédant la randomisation ou avaient présenté au moins une lésion rehaussante au gadolinium (Gd+) lors d'un examen par IRM (imagerie par résonance magnétique) du cerveau effectué dans les six semaines précédant la randomisation.

Étude 1 (DEFINE) : Cette étude de 2 ans randomisée, à double insu et contrôlée par placebo regroupait 1237 patients atteints d'une SEP rémittente. Pour être admissibles à l'étude, ces patients ne devaient pas avoir suivi de traitement par interféron bêta ou acétate de glatiramère (AG) au cours des trois mois précédents ni de traitement par natalizumab au cours des six mois précédents. On a fait passer aux sujets un examen neurologique au départ, tous les trois mois pendant l'étude puis au moment d'une poussée soupçonnée. Les sujets ont aussi passé un examen par IRM au départ, au bout de six mois, puis à la fin de la première et de la deuxième années de l'étude. Le principal critère d'évaluation dans l'étude 1 était la réduction de la proportion de patients présentant des poussées sur une période de deux ans.

Les patients ont été randomisés pour recevoir fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée à raison de 240 mg deux fois par jour (n=410), fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée à raison de 240 mg trois fois par jour (n=416) ou un placebo (n=408) pendant une période maximale de deux ans (96 semaines). L'âge médian des sujets était de 39 ans; le temps médian écoulé depuis le diagnostic était de 4,0 ans et le score EDSS médian au départ était de 2,0. La durée médiane de la participation des sujets à l'étude s'est répartie comme suit : 84 semaines dans le groupe sous 240 mg deux fois par jour, 83 semaines dans le groupe sous 240 mg trois fois par jour et 85 semaines dans le groupe sous placebo.

Au bout de deux ans, une proportion significativement moins élevée de patients ($p < 0,0001$) avaient présenté des poussées dans les groupes sous fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée que dans le groupe sous placebo (Tableau 3, Figure 1). Les critères d'évaluation secondaires cliniques appliqués au bout de la période de deux ans comprenaient la fréquence

annualisée des poussées et le délai avant une progression confirmée de l'incapacité, soutenue pendant 12 semaines. On entendait par progression confirmée de l'incapacité une augmentation d'au moins 1 point dans le score EDSS par rapport au départ (hausse de 1,5 point dans le cas des patients dont le score EDSS initial était de 0) et cette augmentation devait être soutenue pendant 12 semaines. Comparativement au placebo, fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée a produit une réduction dans la fréquence annualisée des poussées et dans le délai avant une progression confirmée de l'incapacité sur 12 semaines (Tableau 3).

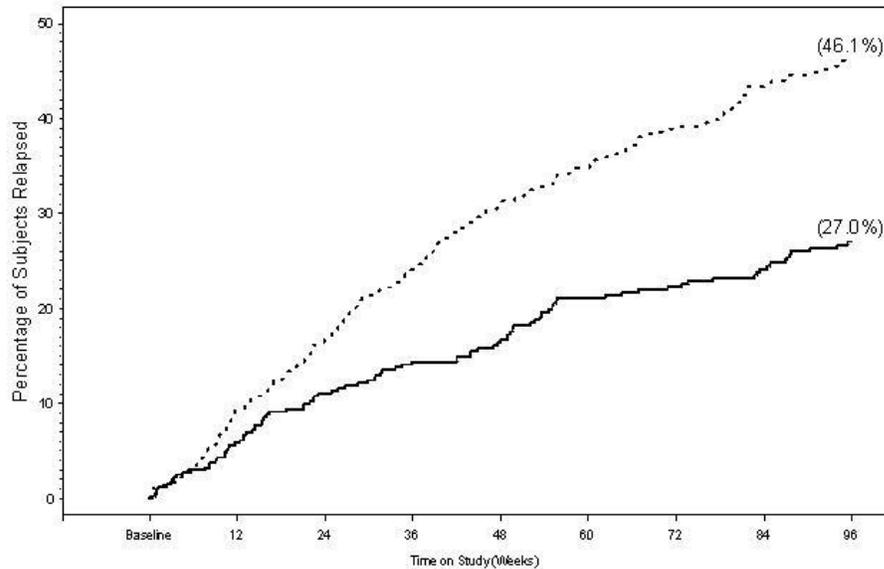
Les critères d'évaluation secondaires mesurables à l'IRM sur la période de deux ans comprenaient le nombre de nouvelles lésions ou de lésions nouvellement croissantes à hypersignal en T2 et le nombre de lésions rehaussantes au gadolinium (Gd+). Comparativement au placebo, fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée a produit une réduction dans ces deux paramètres (Tableau 3).

On n'a pas observé de bienfaits supplémentaires avec l'administration de 240 mg trois fois par jour comparativement à l'administration de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée à raison de 240 mg deux fois par jour.

Tableau 3 – Résultats de l'étude 1 (DEFINE)

	fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, 240 mg BID (n = 410)	Placebo (n = 408)
Principal critère d'évaluation		
Proportion de patients ayant eu des poussées sur 2 ans Réduction du risque relatif (en pourcentage)	0,270 49 %	0,461
Critères d'évaluation secondaires		
Fréquence annualisée des poussées Réduction du risque relatif (en pourcentage)	0,172 53 %	0,364
Proportion avec progression de l'incapacité Réduction du risque relatif (en pourcentage)	0,164 38 %	0,271
Nombre moyen de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T2 sur période de 2 ans Réduction relative (en pourcentage)	2,6 85 %	17,0
Nombre moyen de lésions Gd+ au bout de 2 ans (médiane) Réduction du risque relatif approché (en pourcentage)	0,1 (0) 90 %	1,8 (0)

Figure 1 - Délai avant la 1^{re} poussée dans l'étude 1 (DEFINE) – % de patients présentant poussées sur 2 ans



..... Placebo (n=408) — fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée 240 mg BID (n=410)

Axe vertical : Pourcentage de sujets présentant des poussées; Baseline = Départ; Axe horizontal : Durée de la participation à l'étude (semaines)

NOTES 1: Seules les poussées confirmées par le Comité indépendant d'évaluation neurologique ont été incluses dans l'analyse.

2: Les sujets n'ayant pas eu de poussée avant de passer à d'autres médicaments pour la SEP ou avant de se retirer de l'étude ont fait l'objet de censure au moment du changement de traitement ou du retrait de l'étude.

Étude 2 (CONFIRM) : Cette étude de 2 ans randomisée, à double insu et contrôlée par placebo regroupait 1417 patients atteints d'une SEP rémittente. L'étude 2 comprenait un groupe de sujets recevant l'acétate de glatiramère (AG) en mode ouvert comme agent de référence. Les patients admis à l'étude n'avaient pas suivi de traitement par interféron bêta au cours des trois mois précédents ni de traitement par natalizumab au cours des six mois précédents. Ils n'avaient pas reçu de traitement antérieur par l'acétate de glatiramère non plus. L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité a donné des résultats identiques à ceux de l'étude 1 et les critères d'évaluation concordaient d'une étude à l'autre. Le principal critère d'évaluation dans l'étude 2 était la fréquence annualisée des poussées au bout de deux ans.

Les patients ont été randomisés pour recevoir fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée à raison de 240 mg deux fois par jour (n=359), fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée à raison de 240 mg trois fois par jour (n=345), un placebo (n=363) ou l'acétate de glatiramère (n=350) pendant une période maximale de deux ans (96 semaines). L'âge médian des sujets était de 37 ans; le temps médian écoulé depuis le diagnostic était de 3,0 ans et le score EDSS médian au départ était de 2,5. La durée médiane de la participation des sujets à l'étude s'est répartie comme suit : 84 semaines dans les groupes sous fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, 86 semaines dans le groupe sous placebo et 88 semaines dans le groupe recevant l'acétate de glatiramère.

Au bout de deux ans, la fréquence annualisée des poussées était significativement moins élevée dans les groupes sous fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée que dans le groupe sous placebo (0,224 avec fumarate de diméthyle par rapport à 0,401 avec le placebo, $p < 0,0001$), correspondant à une réduction relative de 44 %.

Les critères d'évaluation secondaires cliniques appliqués au bout de la période de deux ans comprenaient la proportion de patients ayant connu des exacerbations et le délai avant une progression confirmée de l'incapacité, soutenue pendant 12 semaines (telle que définie dans l'étude 1). Comparativement au placebo, fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée a produit une réduction dans la proportion de patients ayant des poussées sur 2 ans. La réduction dans le délai avant une progression confirmée de l'incapacité sur 12 semaines n'a pas été significative chez les patients sous fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée par rapport à ceux sous placebo (Tableau 4).

Les critères d'évaluation secondaires mesurables à l'IRM sur la période de deux ans comprenaient le nombre de nouvelles lésions ou de lésions nouvellement croissantes à hypersignal en T2 et le nombre de nouvelles lésions à hyposignal en T1. Comparativement au placebo, fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée a produit une réduction dans ces deux paramètres (Tableau 4).

Tableau 4 – Résultats de l'étude 2 (CONFIRM)

	fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée, 240 mg BID (n = 359)	Placebo (n = 363)
Principal critère d'évaluation		
Fréquence annualisée des poussées Réduction du risque relatif (en pourcentage)	0,224 44 %	0,401
Critères d'évaluation secondaires		
Proportion de patients ayant eu des poussées sur 2 ans Réduction du risque relatif (en pourcentage)	0,291 34 %	0,410
Proportion avec progression de l'incapacité Réduction du risque relatif (en pourcentage)	0,128 21 %	0,169
Nombre moyen de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T2 sur période de 2 ans Réduction relative (en pourcentage)	5,1 71 %	17,4
Nombre moyen de nouvelles lésions à hyposignal en T1 sur période de 2 ans Réduction relative (en pourcentage)	3,0 57 %	7,0

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

D'après les études précliniques, les réponses pharmacodynamiques au traitement par le fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée semblent découler en partie de l'activation de la voie transcriptionnelle Nrf2 [*nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*]. Cette dernière est le principal système de défense cellulaire, donnant lieu à une expression accrue des gènes antioxydants en réponse à divers stimulus possiblement toxiques, notamment l'inflammation et le stress oxydatif. Lors d'études effectuées *in vitro* et *in vivo* avec des animaux, le traitement par fumarate de diméthyle et/ou FMM a fait diminuer la réponse inflammatoire dans les cellules périphériques et centrales et l'administration du fumarate de diméthyle a semblé protéger les neurones contre le stress oxydatif toxique induit aux fins d'analyse. Toutefois, le mécanisme par lequel fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée exerce son effet thérapeutique en présence de la sclérose en plaques n'est pas connu.

Effets pharmacodynamiques

Activation de la voie Nrf2 [*nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*] : Le mode d'action de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée serait au moins partiellement médié par l'activation de la voie Nrf2, manifestée par une réponse antioxydante.

Effets sur le système immunitaire : D'après les études précliniques, fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée est doté de propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Le fumarate de diméthyle et le FMM réduisent significativement l'activation des cellules immunitaires et la libération subséquente de cytokines proinflammatoires en réponse aux stimulus inflammatoires. On observe aussi une baisse de l'activation des cytokines pro-inflammatoires (TH1, TH17), ce qui favorise la production de phénotypes anti-inflammatoires (TH2). Le fumarate

de diméthyle manifeste également de l'efficacité dans des cas de lésions inflammatoires et neuro-inflammatoires, et semble favoriser l'amélioration de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique.

Effets sur le système nerveux central : Le fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée et le FMM ont amélioré significativement la viabilité des cellules exposées au stress oxydatif dans des cultures primaires d'astrocytes et de neurones. Lors des études précliniques, le FMM a réussi à pénétrer dans le système nerveux central. Des modèles de lésion neurotoxique aiguë et des modèles génétiques de maladie neurodégénérative (encéphalite auto-immune expérimentale) ont démontré l'efficacité du fumarate de diméthyle pour limiter les dommages neuronaux et fonctionnels résultant de divers types de stimulus toxiques induits aux fins d'analyse et d'autres formes de stress cellulaire observées chez les animaux étudiés et propres aux pathologies neurodégénératives.

Pharmacologie concernant l'innocuité

D'après des études de pharmacologie non clinique pour évaluer l'innocuité, menées chez des souris et des chiens, le fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée et le FMM n'ont pas d'effets indésirables sur le SNC, ni sur les systèmes respiratoire et cardiovasculaire. Le fumarate de diméthyle et le FMM n'ont manifesté aucune interaction pertinente au niveau du canal potassique hERG et n'ont pas modifié la conduction cardiaque des fibres de Purkinje canines ni l'ECG lors d'une étude portant sur le système cardiovasculaire et menée chez des chiens. Ces observations concordent avec l'absence d'effet sur l'ECG observée lors d'études menées avec des chiens et des singes sur la toxicité chronique du fumarate de diméthyle.

Pharmacocinétique non clinique

Des études pharmacocinétiques sur le fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée et son principal métabolite actif, le fumarate de monométhyle (FMM), ont été menées avec des souris, des rats, des chiens et des singes, ainsi qu'avec des rates et lapines gravides. Le fumarate de diméthyle a été administré par voie orale dans toutes les études précliniques *in vivo*, sauf dans l'étude portant sur l'absorption régionale chez le chien. On a déterminé l'absorption régionale chez des chiens mâles en leur administrant une seule dose de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée directement dans le duodénum, le jéjunum, l'iléon et le côlon. On a ainsi pu observer que l'absorption peut se faire à n'importe quel endroit dans l'intestin mais qu'elle a principalement eu lieu dans le duodénum et le jéjunum. Après l'administration orale, les concentrations de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée ont été inférieures à la quantité minimale mesurable, à tous les moments où on en a effectué l'évaluation et chez toutes les espèces animales étudiées, car après être administré oralement, le fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée subit rapidement une hydrolyse présystémique et est converti en FMM. C'est pourquoi les analyses pharmacocinétiques ont uniquement porté sur le FMM. Dans l'ensemble, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée sont semblables chez toutes les espèces examinées, y compris les humains.

L'absorption du fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée a été rapide, permettant d'en tirer les valeurs T_{max} 10 à 30 minutes après l'administration orale. L'élimination a été rapide elle aussi, étant caractérisée par une demi-vie inférieure à une heure chez les rats et les chiens. De façon générale, l'exposition globale (ASC et C_{max}) a augmenté proportionnellement à la dose chez toutes les espèces étudiées. Chez le rat, les concentrations tissulaires maximales ont été observées

dans les organes d'excrétion, les tissus glandulaires et le cerveau, mais non dans le tractus gastro-intestinal.

Il y avait une différence entre les sexes dans le profil pharmacocinétique des rats seulement, l'exposition étant jusqu'à deux fois plus élevée chez la femelle que chez le mâle. Le taux de liaison du FMM aux protéines plasmatiques était faible chez le rat, le chien, le singe et l'humain (55 à 100 % n'étant pas lié), et le taux de liaison était indépendant de la concentration.

Le glucose est le principal métabolite circulant chez les rats mâles et femelles, représentant la moitié de la radioactivité plasmatique extractible totale. Les autres métabolites importants, soit l'acide fumarique et l'acide citrique combinés, représentaient 33 % de la radioactivité circulante. À tous les moments où on les a mesurées, les concentrations totales d'acide fumarique après l'administration du fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée aux rats et aux chiens sont demeurées dans les limites physiologiques. Le FMM représentait moins de 0,2 % de la radioactivité circulante totale chez le rat, en fonction de l'ASC_(0-72 h). Il ne semblait pas y avoir de différences entre les sexes dans les profils métaboliques. Tous les métabolites repérés chez les sujets humains se trouvaient aussi chez le rat.

On a récupéré plus de 89 % de la dose radioactive administrée chez les rats, tant chez les mâles que chez les femelles. La respiration, plus particulièrement l'expiration du CO₂, est la principale voie d'élimination du fumarate de diméthyle, suivie de l'excrétion dans l'urine. La majorité de la dose a été récupérée dans l'air expiré (~63 %), en raison de la conversion du fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée en CO₂ par l'entremise du cycle des acides tricarboxyliques. Les principaux métabolites urinaires chez le rat ont été les conjuguats cystéine et/ou N-acétylcystéine du succinate de monométhyle et de diméthyle. Moins de 0,2 % de la dose se retrouvait dans l'urine sous forme de fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée inchangé.

TOXICOLOGIE

Lors de toutes les études non cliniques sur l'innocuité menées avec des rongeurs et des non-rongeurs, on a administré le fumarate de diméthyle en suspension (dans de l'hydroxypropylméthyl cellulose à 0,8 %) par gavage oral. Ont fait exception les études de toxicité aiguë et chronique menées chez le chien, où on a administré la capsule à libération retardée fumarate de diméthyle par voie orale.

On a observé des changements rénaux après l'administration orale répétée du fumarate de diméthyle chez des souris, des rats, des chiens et des singes. Une régénération de l'épithélium du tubule rénal, évoquant la survenue antérieure de lésions épithéliales tubulaires, a été observée dans toutes les espèces étudiées. On a observé une exacerbation de la néphropathie liée à l'âge et une hyperplasie tubulo-rénale chez les souris et les rats recevant le médicament à long terme ou à vie (étude de 2 ans), quelle que soit la dose; par conséquent, aucune marge de sécurité n'a été relevée. Chez le chien, la dilatation des tubules rénaux et une hypertrophie et hyperplasie du papillome excréto-urinaire observées à toutes les doses et la régénération de l'épithélium du tubule rénal observée aux doses plus élevées indiquent l'absence d'une marge de sécurité pour la toxicité rénale. Dans le cas des singes, on a observé une nécrose de cellules isolées, une régénération des cellules épithéliales du tubule rénal et une fibrose interstitielle accompagnée d'une atrophie tubulo-rénale. Ces observations ont été relevées à la suite de l'administration pendant 12 mois de doses orales quotidiennes de fumarate de diméthyle correspondant à environ le double de la dose recommandée chez l'humain pour une nécrose de cellules isolées et à 6 fois la dose recommandée

chez l'humain pour une fibrose interstitielle, selon l'ASC. On ignore la pertinence de ces observations pour la détermination du degré de risque chez les sujets humains.

Une hyperplasie des parathyroïdes et la présence d'un adénome observées lors de l'étude de 2 ans avec des rats ont été considérées attribuables à une toxicité rénale.

Lors d'une étude de 11 mois, les testicules des rats et des chiens recevant la dose la plus élevée ont présenté une dégénérescence de l'épithélium séminifère et on a observé une hyperplasie interstitielle à cellules de Leydig chez les rats recevant toute dose du médicament à vie dans le cadre d'une étude portant sur la fécondité des mâles (étude de 2 ans). Ces observations ont été relevées à la suite de l'administration d'une dose inférieure à la dose recommandée chez l'humain dans le cas des rats et après l'administration d'une dose équivalant à 3 fois la dose recommandée chez l'humain dans le cas des chiens (selon l'ASC). La pertinence de ces observations pour les sujets humains n'est pas connue.

Lors d'études d'une durée d'au moins 3 mois, on a observé dans le secteur gastrique antérieur (estomac non glandulaire) des souris et des rats une hyperplasie des cellules squameuses et une hyperkératose, une inflammation, un papillome spinocellulaire et un carcinome. L'anatomie humaine ne comporte pas d'équivalent organique comparable au secteur gastrique antérieur des souris et des rats.

Les résultats obtenus pour le foie dans une étude de 6 mois portaient seulement sur le rat et non sur les souris, les chiens ou les singes. Les résultats obtenus pour la rétine ont été décrits uniquement dans le cadre de l'étude de cancérogénicité chez la souris et non pour d'autres espèces.

Carcinogénèse : Des études portant sur la cancérogénicité du fumarate de diméthyle ont été effectuées chez des souris et des rats. Dans le cas des souris, on a administré le fumarate de diméthyle à des doses orales de 25, 75, 200 et 400 (réduite par rapport à la dose initiale de 600) mg/kg/jour pendant une période maximale de 2 ans. À la suite de l'administration de doses équivalant à 4 fois la dose recommandée chez l'humain selon l'ASC, on a signalé une incidence accrue d'adénome tubulo-rénal (bénin) et de carcinome. On a considéré que les tumeurs rénales résultaient de l'exacerbation de la néphropathie causée par la toxicité rénale chronique. On ignore la pertinence de ces observations pour la détermination du degré de risque chez les sujets humains. On a aussi observé dans l'estomac non glandulaire (le secteur gastrique antérieur) une incidence accrue de léiomyosarcome, de papillome et de carcinome squameux à la suite de l'administration de doses équivalant à 4 fois la dose recommandée chez l'humain (selon l'ASC). L'anatomie humaine ne comporte pas d'équivalent organique comparable au secteur gastrique antérieur des souris. L'exposition au FMM plasmatique (ASC) à la dose maximale non associée à la formation de tumeurs chez la souris (75 mg/kg/jour) était semblable à celle chez les sujets humains à la dose recommandée chez l'humain de 480 mg/jour.

Dans le cas des rats, on a administré le fumarate de diméthyle à des doses orales de 25, 50, 100 et 150 mg/kg/jour pendant une période maximale de 2 ans. Chez les mâles, après l'administration de doses équivalant à 1,5 fois la dose recommandée chez l'humain selon les valeurs relatives de l'ASC, on a observé une incidence accrue de tumeur bénigne à cellules de Leydig dans les testicules. Quand l'exposition était inférieure à la dose recommandée chez l'humain, on a noté une incidence accrue de papillome et de carcinome squameux dans l'estomac non glandulaire (le secteur gastrique antérieur). L'anatomie humaine ne comporte pas d'équivalent organique comparable au secteur gastrique antérieur des rats. L'exposition au FMM plasmatique (ASC) à la dose minimale étudiée était inférieure à celle chez les sujets humains à la dose recommandée chez l'humain.

Mutagenèse : Le fumarate de diméthyle et le fumarate de monométhyle (FMM) n'étaient pas mutagènes d'après le test *in vitro* de mutation inverse de la bactérie (test d'Ames). Le fumarate de diméthyle et le (FMM) se sont révélés clastogènes lors du test *in vitro* d'aberration chromosomique dans des lymphocytes du sang périphérique humain en l'absence d'activation métabolique. Le fumarate de diméthyle s'est avéré non clastogène lors du test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Fécondité : L'administration orale du fumarate de diméthyle à des rats mâles à raison de 75, 250 et 375 mg/kg/jour avant et pendant l'accouplement n'a eu aucun effet sur leur fécondité et ce, même à la dose maximale étudiée (9 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²). L'administration orale du fumarate de diméthyle à des rats femelles à raison de 25, 100 et 250 mg/kg/jour avant et pendant l'accouplement, puis jusqu'au 7^e jour de la gestation, a provoqué une perturbation du cycle œstral et une augmentation de l'embryolétalité à la dose maximale étudiée. La dose maximale non associée à des effets indésirables (100 mg/kg/jour) correspond au double de la dose recommandée chez l'humain en mg/m².

Lors d'études de toxicité chronique et subchronique, l'administration orale du fumarate de diméthyle à des doses cliniquement pertinentes a été suivie d'une toxicité testiculaire (dégénérescence de l'épithélium germinale, atrophie, hypospermie et/ou hyperplasie) chez la souris, le rat et le chien.

Tératogénicité : Le fumarate de diméthyle n'a entraîné aucune malformation chez les rats ni chez les lapins, quelle que soit la dose administrée. L'administration orale du fumarate de diméthyle à des rates gravides à raison de 25, 100 et 250 mg/kg/jour pendant la période de l'organogenèse a donné lieu à des pertes pondérales chez la mère quand la dose équivalait à 4 fois la dose recommandée chez l'humain selon l'ASC, à une diminution du poids et à des modifications accrues jointes à une diminution de l'ossification (métatarsiens et phalanges des membres postérieurs) du fœtus quand la dose équivalait à 11 fois la dose recommandée chez l'humain selon l'ASC. Les effets sur le fœtus pourraient avoir été attribuables à la toxicité maternelle.

L'administration orale du fumarate de diméthyle à des lapines gravides à raison de 25, 75 et 150 mg/kg/jour pendant la période de l'organogenèse n'a eu aucun effet sur le développement embryo-fœtal mais a donné lieu à des pertes pondérales chez la mère quand la dose équivalait à 7 fois la dose recommandée chez l'humain et a produit un nombre accru d'avortements quand la dose équivalait à 16 fois la dose recommandée chez l'humain selon l'ASC.

L'administration orale du fumarate de diméthyle à des rates à raison de 25, 100 et 250 mg/kg/jour pendant la gestation et la lactation a donné lieu à un poids corporel moins élevé chez les rejetons et à une maturation sexuelle tardive chez les mâles de cette génération quand la dose équivalait à 11 fois la dose recommandée chez l'humain selon l'ASC. On n'a observé aucun effet sur la fécondité des membres de cette progéniture. Les effets sur les membres de cette progéniture fœtus pourraient avoir été attribuables à la toxicité maternelle.

RÉFÉRENCES

1. Bruck W, Bitsch A, Kolenda H *et al.* Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol.* 1997; 42(5): 783-93.
2. Fox RJ, Miller DH, Phillips T *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1087-97.
3. Gold R, Kappos L, Arnold DL *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1098-107.
4. Ghoreschi K, J Bruck, Kellerer C *et al.* Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. *J Exp Med.* 2011; 208(11): 2291-303.
5. Kappos L, Gold R, Miller DH *et al.* Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet.* 2008; 372(9648): 1463-72.
6. Kappos L, Gold R, Miller DH *et al.* Effect of BG-12 on contrast-enhancing lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the phase 2b study. *Mult Scler.* 2012; 18(3): 314-21.
7. Kobayashi M, L Li *et al.* The antioxidant defense system Keap1-Nrf2 comprises a multiple sensing mechanism for responding to a wide range of chemical compounds. *Mol Cell Biol* 2009; 29(2): 493-502.
8. Linker RA, Lee DH, Ryan S *et al.* Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain.* 2011; 134(Pt 3): 678-92.
9. Wilms, H, J Sievers *et al.* Dimethyl fumarate inhibits microglial and astrocytic inflammation by suppressing the synthesis of nitric oxide, IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 in an *in-vitro* model of brain inflammation. *J Neuroinflammation.* 2010; 7: 30.
10. Zhao J, Moore AN, Redell JB *et al.* Enhancing expression of Nrf2-driven genes protects the blood brain barrier after brain injury. *J Neurosci.* 2007; 27(38): 10240-8.
11. TECFIDERA® Monographie de Produit, Biogen Canada Inc., No de contrôle de la presentation: 231004. Date de révision : Le 28 novembre 2019.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr ACH-DIMETHYL FUMARATE

Fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée

Ce dépliant constitue la partie III de la « Monographie de produit » qui a été publiée quand la vente d'ACH-DIMETHYL FUMARATE a été approuvée au Canada; il est destiné tout spécialement aux consommateurs. Comme il s'agit d'un résumé, il ne vous dira pas tout sur ACH-DIMETHYL FUMARATE. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament?

ACH-DIMETHYL FUMARATE est un médicament prescrit par le médecin pour traiter les formes rémittentes ou cycliques de la sclérose en plaques (SEP). ACH-DIMETHYL FUMARATE ne guérit pas la SEP, mais aide à diminuer la fréquence des poussées (rechutes) et à ralentir l'accumulation de problèmes physiques attribuables à la SEP (c'est-à-dire, la progression de l'incapacité).

Comment ce médicament fonctionne :

ACH-DIMETHYL FUMARATE agirait en changeant le mode de fonctionnement du système immunitaire, de façon à l'empêcher d'infliger des dommages supplémentaires au cerveau et à la moelle épinière.

Quand l'utilisation du médicament est-elle déconseillée?

Ne prenez pas ACH-DIMETHYL FUMARATE si : Vous présentez une allergie ou une sensibilité au fumarate de diméthyle ou à tout autre ingrédient de ce médicament.

ACH-DIMETHYL FUMARATE ne doit pas s'employer chez les enfants ni chez les adolescents ayant moins de 18 ans, car il n'a pas fait l'objet d'études auprès de personnes atteintes de la SEP ayant moins de 18 ans.

Quel est l'ingrédient médicamenteux de ce produit?

Fumarate de diméthyle.

Ingrédients non médicamenteux :

Silice anhydre colloïdale, sodium de croscarmellose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, copolymère d'acide méthacrylique-méthacrylate de méthyle (1:1), cellulose microcristalline silicifiée, talc, et citrate de triéthyle.

L'enveloppe de la capsule, imprimée à l'encre noire, contient les ingrédients inactifs suivants: AD & C bleu 1, gélatine, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, propylène glycol, shellac et dioxyde de titane.

Sous quelles formes le produit se présente-t-il?

Capsules à libération retardée : 120 mg et 240 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de commencer à prendre ACH-DIMETHYL FUMARATE, discutez avec votre médecin ou votre pharmacien si :

- le nombre de globules blancs (lymphocytes) dans votre sang est peu élevé ou l'a déjà été. Une faible numération lymphocytaire peut être causée par une autre maladie du système immunitaire (un syndrome d'immunodéficience, par exemple), par une greffe de moelle osseuse ou par d'autres traitements qui inhibent le fonctionnement du système immunitaire;
- vous avez une infection;
- Vous avez une infection à l'herpès zoster (le zona);
- vous avez une maladie du foie ou des reins;
- vous avez une maladie de l'estomac ou des intestins;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez.

Il vous faut éviter de recevoir certains types de vaccins (appelés vaccins vivants atténués) pendant que vous suivez un traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE. Consultez votre médecin avant toute vaccination pendant que vous utilisez ACH-DIMETHYL FUMARATE ou après l'arrêt du traitement.

INTÉRACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez d'autres médicaments d'ordonnance ou en vente libre, y compris des suppléments de vitamines et de minéraux et des plantes médicinales, vous devez le dire à votre médecin.

- **Acide fumarique.** N'utilisez pas ACH-DIMETHYL FUMARATE avec d'autres types d'acide fumarique. Si vous ignorez quels autres produits pourraient contenir des acides fumariques, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- **Médicaments ayant un effet sur le système immunitaire,** y compris certains agents couramment utilisés pour traiter le cancer et d'autres médicaments utilisés pour traiter la SEP, notamment le natalizumab, le fingolimod et la mitoxantrone. Ne commencez pas à prendre ACH-DIMETHYL FUMARATE si vous prenez déjà d'autres médicaments pour la SEP. Si vous cessez de prendre un de ces médicaments pour passer à ACH-DIMETHYL FUMARATE, il se peut qu'une période d'attente soit nécessaire avant de commencer

à prendre ACH-DIMETHYL FUMARATE. La durée de cet intervalle variera, selon le traitement que vous suiviez. Votre médecin saura combien de temps il vous faudra attendre.

- **Médicaments pouvant avoir un effet sur les reins**, notamment les antibiotiques de la classe des aminoglycosides, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les diurétiques et le lithium. L'utilisation d'ACH-DIMETHYL FUMARATE n'a pas été étudiée chez les patients qui prennent ces médicaments régulièrement.
- **Vaccins.** L'administration de vaccins à base de virus vivant est déconseillée pendant le traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez toujours les directives de votre médecin concernant l'utilisation d'ACH-DIMETHYL FUMARATE.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des doutes.

Avalez en entier. Évitez de diviser, d'écraser, de sucer, de croquer ou de dissoudre les capsules.

ACH-DIMETHYL FUMARATE peut se prendre avec ou sans nourriture.

Les capsules ACH-DIMETHYL FUMARATE se présentent sur une plaquette alvéolée pliante à l'intérieur d'une boîte. Pour sortir les capsules de la plaquette, appuyez de façon à les faire percer la pellicule d'aluminium.

Il se peut que votre médecin vous indique de prendre une dose moins élevée si vous présentez certains effets secondaires. Ne réduisez pas la dose que vous prenez à moins que votre médecin vous ait conseillé de le faire.

Posologie habituelle chez l'adulte :

Dose initiale : Une capsule de 120 mg deux fois par jour (une capsule le matin et une le soir).

Dose quotidienne totale initiale : 240 mg par jour. Prenez cette dose pendant les 7 premiers jours, puis commencez à prendre la dose régulière.

Dose régulière : Une capsule de 240 mg deux fois par jour (une capsule le matin et une le soir).

Dose quotidienne totale régulière : 480 mg par jour.

Surdosage :

Si vous avez pris une dose d'ACH-DIMETHYL FUMARATE supérieure à la dose prescrite, contactez immédiatement le centre antipoison de votre région et un professionnel de la santé, ou rendez-vous au service d'urgence de l'hôpital le plus près, même en l'absence de symptômes. Apportez avec vous à l'hôpital l'emballage du médicament.

Dose oubliée :

Si vous oubliez ou sautez une dose, ne doublez pas la prochaine dose pour compenser.

Vous pouvez prendre la dose oubliée, à condition que l'intervalle entre la dose du matin et celle du soir soit d'au moins 4 heures. Autrement, attendez et prenez votre prochaine dose au moment habituel.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

Les bouffées vasomotrices et les problèmes digestifs. Ces effets sont plus susceptibles de se présenter au début du traitement par ACH-DIMETHYL FUMARATE, notamment pendant le premier mois. Dans la plupart des cas, les symptômes sont légers ou modérés et finissent par disparaître.

En cas de bouffées vasomotrices et d'une enflure du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, d'une respiration sifflante, d'une difficulté à respirer ou d'un essoufflement, **cessez de prendre ACH-DIMETHYL FUMARATE et obtenez du secours médical d'urgence.**

Signes possibles de problèmes digestifs :

- Diarrhée
- Nausées (impression d'être sur le point de vomir)
- Mal d'estomac ou crampes à l'estomac
- Vomissements
- Indigestion

Demandez à votre médecin comment gérer ces effets secondaires. Il se peut que votre médecin vous indique de prendre une dose moins élevée du médicament. Ne réduisez pas la dose que vous prenez à moins que votre médecin vous ait conseillé de le faire.

La prise d'ACH-DIMETHYL FUMARATE avec des aliments pourrait aider à limiter les effets indésirables. Pour vous aider à maîtriser les bouffées vasomotrices, votre médecin pourrait vous recommander de prendre pendant quelques jours un médicament en vente libre comme l'aspirine, qui soulage la douleur et la fièvre.

ACH-DIMETHYL FUMARATE peut causer des anomalies dans les résultats des analyses sanguines et d'urine, y compris une baisse du nombre de globules blancs dans votre sang. Votre médecin décidera à quel moment effectuer des analyses sanguines et d'urine et il en interprétera les résultats.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptômes / effets	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement	
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas		
Fréquents	Bouffées Vasomotrices (symptômes possibles : de cas graves : enflure généralisée, éruption démangeaison)	✓		
	Effets gastro-intestinaux (symptômes possibles : diarrhée, nausées, mal d'estomac, vomissements, indigestion)	✓		
	Faible numération de globules blancs (lymphocytes) (symptômes possibles : infections graves, telles que pneumonie, ou prédisposition aux infections)		✓	
	Présence de protéines (albumine) dans l'urine (symptômes possibles : enflure du visage ou des jambes)		✓	
	Élévation des taux sanguins d'enzymes hépatiques (GPT, SGOT) (symptômes possibles : perte d'appétit, fatigue, jaunissement de la		✓	

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptômes / effets	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement	
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas		
peau ou des yeux, urine foncée)				
Peu fréquents	Réaction allergique (symptômes possibles : éruption, démangeaison, difficulté à respirer, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge)			✓
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP), une infection rare du cerveau (symptômes possibles : faiblesse progressive d'un côté du corps, maladresse des membres, perturbation de la vue, changements au niveau de la pensée, de la mémoire et de l'orientation, confusion, changements de personnalité)			✓
Rares	L'herpès zoster (le zona) (les symptômes peuvent inclure des cloques, des brûlures, des démangeaisons ou des douleurs cutanées, généralement d'un côté du haut du corps ou du visage, et d'autres symptômes comme de la fièvre, une faiblesse et un engourdissement)		✓	
Fréquence inconnue				

Cette liste n'est pas complète. Si vous présentez un effet inattendu pendant que vous prenez ACH-DIMETHYL FUMARATE DR, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien

3535 Boul. St-Charles, Suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Dernière révision : le 27 décembre 2019

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conservez ACH-DIMETHYL FUMARATE DR à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) et à l'abri de la lumière. Laissez les capsules dans l'emballage original. Ne prenez pas le médicament après la date limite indiquée sur la boîte. Gardez le produit hors de portée et de vue des enfants.

Il faut éviter de jeter les médicaments dans les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Demandez au pharmacien quoi faire des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet des capsules d'ACH-DIMETHYL FUMARATE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les consommateurs sur les médicaments. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>); ou en téléphonant le promoteur, Accord Healthcare Inc. à 1-866-296-0354.

Le présent dépliant a été rédigé par :
Accord Healthcare Inc.