1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tecfidera 120 mg, gélules gastro-résistantes
Tecfidera 240 mg, gélules gastro-résistantes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tecfidera 120 mg, gélules gastro-résistantes

Chaque gélule gastro-résistante contient 120 mg de diméthyl fumarate.

Tecfidera 240 mg, gélules gastro-résistantes

Chaque gélule gastro-résistante contient 240 mg de diméthyl fumarate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante

Tecfidera 120 mg, gélules gastro-résistantes

Gélules gastro-résistantes vertes et blanches, de taille 0, portant l'inscription « BG-12 120 mg », contenant des micro-comprimés.

Tecfidera 240 mg, gélules gastro-résistantes

Gélules gastro-résistantes vertes, de taille 0, portant l'inscription « BG-12 240 mg », contenant des micro-comprimés.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tecfidera est indiqué dans le traitement des adultes et des enfants âgés de 13 ans et plus atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP-RR).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

Posologie

La dose initiale est de 120 mg deux fois par jour. Après 7 jours de traitement, la dose doit être augmentée à la dose d'entretien recommandée de 240 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose double. Il ne peut prendre la dose oubliée qu'en respectant un intervalle de 4 heures entre les doses. Sinon, le patient doit attendre et prendre la dose suivante au moment habituel.

Une réduction temporaire de la dose à 120 mg deux fois par jour peut permettre de réduire la fréquence des bouffées congestives et des effets indésirables gastro-intestinaux. Il convient de revenir à la dose d'entretien recommandée de 240 mg deux fois par jour au cours du mois suivant.

Tecfidera doit être pris au moment des repas (voir rubrique 5.2). Chez les patients présentant des effets indésirables gastro-intestinaux ou des bouffées congestives, la prise de Tecfidera au moment des repas peut améliorer la tolérance (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

Populations particulières

Sujets âgés
Les études cliniques réalisées avec Tecfidera ont concerné un nombre limité de patients âgés de 55 ans et plus ainsi qu'un nombre insuffisant de patients âgés de 65 ans et plus ce qui n'a pas permis de déterminer si cette population de patients répondait différemment à ce médicament par comparaison à des patients plus jeunes (voir rubrique 5.2). Compte tenu du mécanisme d'action de cette substance active, il n'y a théoriquement aucune raison de modifier la posologie chez le sujet âgé.

Insuffisants rénaux et hépatiques
Tecfidera n'a pas été étudié chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Selon les études de pharmacologie clinique, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2). Le traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère ou hépatique sévère doit être instauré avec prudence (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
La posologie est la même chez les adultes et les enfants âgés de 13 ans et plus.

Les données disponibles chez les enfants âgés de 10 à 12 ans sont limitées. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

La sécurité et l'efficacité de Tecfidera chez les enfants âgés de moins de 10 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

La gélule doit être avalée entière. Ne pas écraser, ouvrir, dissoudre, sucer ou mâcher la gélule ou son contenu car le pelliculage gastro-résistant des micro-comprimés évite les effets irritants sur le tractus gastro-intestinal.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) suspectée ou confirmée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Analyses de sang/biologiques

Fonction rénale
Des modifications des résultats des analyses biologiques rénales ont été observées chez des patients ayant été traités par le diméthyl fumarate dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). Les conséquences cliniques de ces modifications ne sont pas connues. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale (par exemple créatinine, urée et analyse d'urines) avant d'instaurer le traitement puis à 3 mois, 6 mois de traitement, ensuite tous les 6 à 12 mois et également en présence de signes cliniques.

Fonction hépatique
Le traitement par le diméthyl fumarate peut provoquer une atteinte hépatique médicamenteuse, incluant une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) et de bilirubine totale (≥ 2 × LSN). Le délai d'apparition peut aller de quelques jours à plusieurs semaines ou être plus long. Une résolution des effets indésirables a été observée après l'arrêt du traitement. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases sériques (par exemple alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT]) et de bilirubine totale avant l'instauration du traitement et pendant le traitement si le tableau clinique le justifie.

Lymphocytes
Les patients traités par Tecfidera peuvent développer une lymphopénie (voir rubrique 4.8). Avant d'instaurer un traitement par Tecfidera, une numération formule sanguine (NFS) complète incluant une numération des lymphocytes, doit être effectuée.

Si le taux des lymphocytes est inférieur à la limite de la normale, il est nécessaire de rechercher de façon approfondie les causes possibles avant l'instauration du traitement. Le diméthyl fumarate n'a pas été étudié chez des patients présentant un faible taux de lymphocytes pré-existant ; la prudence s'impose donc lors du traitement de ces patients. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant une lymphopénie sévère (nombre de lymphocytes < 0,5 × 10^9/L).

Après le début du traitement, une NFS complète incluant une numération des lymphocytes doit être effectuée tous les 3 mois.

Une vigilance accrue en raison d'un risque majoré de LEMP est recommandée chez les patients présentant une lymphopénie comme suit :

- Le traitement doit être interrompu chez les patients présentant une lymphopénie sévère et prolongée (nombre de lymphocytes < 0,5 × 10^9/L) persistant pendant plus de 6 mois.
- Chez les patients présentant des réductions modérées et durables du nombre de lymphocytes ≥ 0,5 × 10^9/L à < 0,8 × 10^9/L pendant plus de 6 mois, le rapport bénéfice/risque du traitement par Tecfidera doit être réévalué.
- Chez les patients dont le nombre de lymphocytes est inférieur à la limite inférieure de la normale (LIN) telle que définie par l'intervalle de référence du laboratoire local, une surveillance régulière du nombre absolu de lymphocytes est recommandée. D'autres facteurs susceptibles d'augmenter davantage le risque individuel de LEMP doivent être pris en compte (voir la sous-rubrique sur la LEMP ci-dessous).

Le nombre de lymphocytes doit être surveillé jusqu'à normalisation (voir rubrique 5.1). Lors du retour à la normale et en l'absence d'alternatives thérapeutiques, la décision concernant la reprise ou non du traitement par Tecfidera après l'arrêt devra alors reposer sur le jugement clinique.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)
Avant l'instauration d'un traitement par Tecfidera, une IRM initiale de référence doit être disponible (datant de moins de 3 mois). La surveillance par des examens d'IRM supplémentaires doit être conforme aux recommandations nationales et locales. Envisager la réalisation d'une IRM dans le contexte d'un suivi renforcé chez les patients à risque plus élevé de LEMP. En cas de suspicion clinique de LEMP, une IRM devra être réalisée immédiatement à des fins diagnostiques.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients traités par Tecfidera (voir rubrique 4.8). La LEMP est une infection opportuniste causée par le virus de John Cunningham (JCV) qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère.

Des cas de LEMP sont survenus avec le diméthyl fumarate et d'autres produits contenant des fumarates dans le cadre de lymphopénies (nombre de lymphocytes inférieur à la LIN). La lymphopénie modérée à sévère prolongée semble augmenter le risque de LEMP avec Tecfidera ; cependant, le risque ne peut être exclu chez les patients présentant une lymphopénie légère.

D'autres facteurs pouvant contribuer à augmenter le risque de LEMP dans le cadre d'une lymphopénie sont :

- durée du traitement par Tecfidera. Des cas de LEMP sont apparus après environ 1 à 5 ans de traitement, bien que le lien exact avec la durée du traitement ne soit pas connu.
- une diminution importante du nombre de lymphocytes T CD4+ et surtout CD8+, qui sont importants pour la défense immunologique (voir rubrique 4.8), et
- un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur préalable (voir ci-dessous).

Les médecins doivent évaluer leurs patients afin de déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique et, si c'est le cas, si ces symptômes sont typiques de la SEP ou s'ils peuvent évoquer une LEMP.

Au premier signe ou symptôme évocateur d'une LEMP, le traitement par Tecfidera doit être interrompu et les examens appropriés, y compris la détection de l'ADN du JCV dans le liquide céphalorachidien (LCR) par la méthode quantitative d'amplification en chaîne par polymérase (PCR), doivent être réalisés. Les symptômes de la LEMP peuvent être similaires à ceux d'une poussée de SEP. Les symptômes caractéristiques de la LEMP sont divers tels qu'une faiblesse progressive d'un côté du corps ou un manque de coordination des membres, des troubles visuels et des troubles de la pensée, de la mémoire et de l'orientation entraînant une confusion et des modifications de la personnalité. La progression de ces symptômes évolue sur une durée allant de quelques jours à quelques semaines. Les médecins doivent être particulièrement attentifs aux symptômes évocateurs de la LEMP que le patient peut ne pas remarquer. Il faut également conseiller aux patients d'informer leur partenaire ou leurs soignants de leur traitement, car ils peuvent remarquer des symptômes dont le patient n'est pas conscient.

La LEMP ne peut survenir qu'en présence d'une infection causée par le virus JC. Il faut considérer que l'influence de la lymphopénie sur la précision du test de détection des anticorps anti-JCV dans le sérum n'a pas été étudiée chez les patients traités par le diméthyl fumarate. Il faut également noter qu'un test de détection des anticorps anti-JCV négatif (en présence de taux normaux de lymphocytes) n'exclut pas la possibilité d'une infection

ultérieure par le JCV.

Si un patient développe une LEMP, Tecfidera doit être arrêté définitivement.

Traitement antérieur par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

Il n'y a pas d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de Tecfidera en relais à d'autres traitements de fond de la maladie. La contribution d'un traitement immunosuppresseur antérieur sur le développement de la LEMP chez les patients traités par le diméthyl fumarate est possible.

Des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients ayant auparavant été traités par le natalizumab, pour lequel la LEMP est un risque établi. Les médecins doivent savoir que les cas de LEMP qui surviennent après l'arrêt récent du natalizumab peuvent ne pas présenter de lymphopénie.

En outre, la majorité des cas de LEMP confirmés avec Tecfidera sont survenus chez des patients ayant reçu un traitement immunomodulateur antérieur.

En cas de relais d'un autre traitement de fond de la sclérose en plaques par Tecfidera, la demi-vie et le mode d'action de l'autre traitement doivent être pris en compte afin d'éviter un effet additif sur le système immunitaire et de minimiser le risque de réactivation de la maladie. Une NFS complète est recommandée avant d'instaurer Tecfidera et régulièrement durant le traitement (voir Analyses de sang/biologiques ci-dessus).

Insuffisance rénale ou hépatique sévère

Tecfidera n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère ; le traitement doit être instauré avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Pathologie gastro-intestinale active sévère

Tecfidera n'a pas été étudié chez les patients présentant une pathologie gastro-intestinale active sévère; par conséquent, le traitement doit être instauré avec prudence chez ces patients.

Bouffées congestives

Lors des essais cliniques, 34 % des patients sous Tecfidera ont présenté des bouffées congestives. Pour la majorité des patients présentant des bouffées congestives, ces dernières étaient de sévérité légère ou modérée. Les données issues d'études menées chez des volontaires sains montrent que les bouffées congestives associées au diméthyl fumarate sont probablement médiées par les prostaglandines. Un traitement court par de l'acide acétylsalicylique 75 mg en formulation non gastro-résistante peut être bénéfique pour les patients souffrant de bouffées congestives insupportables (voir rubrique 4.5). Ce traitement a réduit la fréquence et la sévérité des bouffées congestives dans deux études menées chez le volontaire sain.

Lors des essais cliniques, 3 patients sur un total de 2 560 patients sous diméthyl fumarate ont présenté des symptômes de bouffées congestives graves probablement dues à une hypersensibilité ou à des réactions anaphylactoïdes. Sans engager le pronostic vital, ces effets indésirables ont nécessité une hospitalisation. Les prescripteurs et les patients devront être alertés de cette éventualité en cas de réactions graves avec bouffées congestives (voir rubriques 4.2, 4.5 et 4.8).

Réactions anaphylactiques

Des cas d'anaphylaxie/réaction anaphylactoïde ont été rapportés après l'administration de Tecfidera depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent être : dyspnée, hypoxie, hypotension, angiœdème, rash ou urticaire. Le mécanisme de l'anaphylaxie induite par le diméthyl fumarate n'est pas connu. Ces réactions apparaissent généralement après la première dose, mais peuvent également survenir à tout moment au cours du traitement et peuvent être graves et engager le pronostic vital. Les patients doivent être informés qu'ils doivent arrêter de prendre Tecfidera et consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes ou symptômes d'anaphylaxie. Le traitement ne doit pas être repris (voir rubrique 4.8).

Infections

Lors des essais de phase III contrôlés *versus* placebo, l'incidence des infections (60 % *vs* 58 %) et des infections graves (2 % *vs* 2 %) était similaire chez les patients sous Tecfidera ou sous placebo, respectivement. Cependant, du fait des propriétés immunomodulatrices de Tecfidera (voir rubrique 5.1), si un patient développe une infection grave, l'interruption du traitement par Tecfidera doit être envisagée et les bénéfices et les risques doivent être réévalués avant la reprise du traitement. Les patients traités par Tecfidera doivent être avertis de la nécessité de signaler les symptômes d'infection à un médecin. Chez les patients présentant des infections graves, le traitement par Tecfidera ne doit débuter qu'après la résolution de la ou des infection(s).

Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence d'infections graves chez les patients ayant un taux de lymphocytes < 0,8 × 10^9/L ou < 0,5 × 10^9/L (voir rubrique 4.8). Si le traitement est poursuivi en présence d'une lymphopénie prolongée, modérée à sévère, le risque d'infection opportuniste, y compris de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ne peut être exclu (voir rubrique 4.4, sous-rubrique LEMP).

Infections zostériennes (zona)

Des cas de zona ont été rapportés avec Tecfidera (voir rubrique 4.8). La majorité des cas étaient sans gravité ; cependant, des cas graves incluant zona disséminé, zona ophtalmique, zona otitique, infection neurologique zostérienne, méningoencéphalite zostérienne et méningomyélite zostérienne ont été rapportés. Ces effets indésirables peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout signe ou symptôme du zona, surtout lorsqu'une lymphocytopénie concomitante est rapportée. En cas de survenue d'un zona, un traitement approprié contre le zona doit être administré. L'interruption du traitement doit être envisagée chez les patients atteints d'infections graves jusqu'à celles-ci soient résolues (voir rubrique 4.8).

Instauration du traitement

Le traitement doit être débuté progressivement pour réduire la fréquence des bouffées congestives et des effets indésirables gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2).

Syndrome de Fanconi

Des cas de syndrome de Fanconi ont été rapportés avec un médicament contenant du diméthyl fumarate associé à d'autres esters de l'acide

fumarique. Le diagnostic précoce du syndrome de Fanconi et l'arrêt du traitement par diméthyl fumarate sont primordiaux afin de prévenir l'apparition d'une insuffisance rénale et d'une ostéomalacie, car le syndrome est généralement réversible. Les signes les plus importants sont les suivants : protéinurie, glycosurie (avec glycémie normale), hyperaminoacidurie et phosphaturie (éventuellement associée à une hypophosphatémie). La progression peut impliquer des symptômes tels que polyurie, polydipsie et faiblesse musculaire proximale. Dans de rares cas, une ostéomalacie hypophosphatémique accompagnée de douleurs osseuses non localisées, une phosphatase alcaline sérique élevée et des fractures de fatigue peuvent survenir. Il est important de noter que le syndrome de Fanconi peut survenir sans élévation des taux de créatinine ou sans diminution du débit de filtration glomérulaire.
En cas de symptômes flous, le syndrome de Fanconi doit être envisagé et des examens appropriés doivent être effectués.

Excipient(s)

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

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

Traitements anticancéreux, immunosuppresseurs ou corticothérapies

Tecfidera n'a pas été étudié en association avec des traitements anticancéreux ou immunosuppresseurs. Par conséquent, la prudence s'impose lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante. Dans les études cliniques dans la sclérose en plaques, un traitement concomitant des poussées par des corticostéroïdes intraveineux en cure de courte durée n'a pas été associé à une augmentation du nombre d'infections.

Vaccins

L'administration concomitante de vaccins non vivants conformément aux programmes de vaccination nationaux peut être envisagée pendant le traitement par Tecfidera. Dans une étude clinique menée chez 71 patients au total atteints de SEP-RR, les patients recevant Tecfidera 240 mg deux fois par jour pendant au moins 6 mois (n = 38) ou un interféron non pégylé pendant au moins 3 mois (n = 33) ont développé une réponse immunitaire comparable (définie comme une augmentation ≥ 2 fois des titres post-vaccination par rapport à la valeur avant la vaccination) à l'anatoxine tétanique (antigène de rappel) et à un vaccin méningococcique C polysaccharidique conjugué (néoantigène), tandis que la réponse immunitaire aux différents sérotypes d'un vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent non conjugué (antigène indépendant des cellules T) a varié dans les deux groupes de traitement. Une réponse immunitaire positive aux trois vaccins, définie comme une augmentation ≥ 4 fois des titres d'anticorps, a été atteinte chez un nombre moindre de patients dans les deux groupes de traitement. De faibles différences numériques dans la réponse à l'anatoxine tétanique et au polysaccharide du pneumocoque de sérotype 3 ont été observées en faveur de l'interféron non pégylé.

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'efficacité et la sécurité des vaccins vivants atténués chez les patients traités par Tecfidera. Il est possible que les vaccins vivants comportent un plus grand risque infectieux et ils ne doivent pas être administrés aux patients sous Tecfidera sauf, dans des cas exceptionnels, par exemple si l'on considère que ce risque potentiel est inférieur au risque lié à l'absence de vaccination.

Autres dérivés de l'acide fumarique

Au cours du traitement par Tecfidera, il convient d'éviter d'utiliser simultanément d'autres dérivés de l'acide fumarique (topiques ou systémiques).

Chez l'homme, le diméthyl fumarate est essentiellement métabolisé par les estérases avant d'atteindre la circulation systémique, puis son métabolisme fait intervenir le cycle de l'acide tricarboxylique, sans aucune intervention du cytochrome P450 (CYP). Aucun risque potentiel d'interactions n'a été identifié au cours des études suivantes : études *in vitro* d'inhibition et d'induction du CYP, étude sur la glycoprotéine-p, ou études sur la liaison aux protéines du diméthyl fumarate et du fumarate de monométhyle (le métabolite principal du diméthyl fumarate).

Effets d'autres substances sur le diméthyl fumarate

Des médicaments fréquemment utilisés chez les patients atteints de sclérose en plaques, comme l'interféron bêta-1a en intramusculaire et l'acétate de glatiramère, ont été évalués cliniquement afin de détecter une interaction éventuelle avec le diméthyl fumarate. Le profil pharmacocinétique du diméthyl fumarate n'a pas été modifié par ces médicaments.

Les données d'études menées chez des volontaires sains semblent indiquer que les bouffées congestives associées à Tecfidera sont probablement médiées par les prostaglandines. Dans deux études chez des volontaires sains, l'administration de 325 mg (ou équivalent) d'acide acétylsalicylique non gastro-résistant 30 minutes avant Tecfidera, pendant 4 jours et pendant 4 semaines respectivement n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de Tecfidera. Les risques potentiels associés au traitement par l'acide acétylsalicylique doivent être pris en compte avant l'administration concomitante avec Tecfidera chez les patients atteints de SEP-RR. L'utilisation continue à long terme (plus de 4 semaines) d'acide acétylsalicylique n'a pas été étudiée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques (tels que les aminoglycosides, les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou le lithium) peut augmenter le risque de survenue d'effets indésirables rénaux (par exemple protéinurie, voir rubrique 4.8) chez les patients traités par Tecfidera (voir rubrique 4.4 Analyses de sang/biologiques).

La consommation modérée d'alcool n'a pas modifié l'exposition au diméthyl fumarate et n'a pas été associée à un nombre plus élevé de réactions indésirables. La consommation d'une grande quantité de boissons fortement alcoolisées (taux d'alcool supérieur à 30 %) doit être évitée dans l'heure suivant la prise de Tecfidera car l'alcool peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux.

Effets du diméthyl fumarate sur d'autres substances

Les essais *in vitro* d'induction du CYP n'ont pas révélé d'interaction entre Tecfidera et les contraceptifs oraux. Dans une étude *in vivo*, l'administration concomitante de Tecfidera avec un contraceptif oral combiné (norgestimate et éthinylestradiol) n'a pas induit de modification significative de l'exposition au contraceptif oral. Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions avec les contraceptifs oraux contenant d'autres progestatifs ; cependant, aucun effet de Tecfidera sur l'exposition à ces médicaments n'est attendu.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 résultats de grossesses), provenant d'un registre des grossesses et des déclarations spontanées après la mise sur le marché. Dans le registre des grossesses Tecfidera, les issues de 289 grossesses ont été recueillies prospectivement chez des patientes atteintes de SEP qui avaient été exposées au diméthyl fumarate. La durée médiane d'exposition au diméthyl fumarate pendant la grossesse était de 4,6 semaines, l'exposition après la sixième semaine étant limitée (44 issues de grossesses). Les données concernant l'exposition au diméthyl fumarate à un stade précoce de la grossesse n'ont mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né par rapport au risque dans la population générale. Le risque d'une exposition plus longue au diméthyl fumarate ou de l'exposition aux stades ultérieurs de la grossesse n'est pas connu.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Tecfidera pendant la grossesse. Tecfidera ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue et uniquement si le bénéfice éventuel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le diméthyl fumarate ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Tecfidera, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets du diméthyl fumarate sur la fertilité humaine. Les données issues des études précliniques ne suggèrent pas que le diméthyl fumarate soit associé à un risque accru de diminution de la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées congestives (35 %) et les effets gastro-intestinaux (c'est-à-dire, diarrhées (14 %), nausées (12 %), douleurs abdominales (10 %), douleurs abdominales hautes (10 %)). Les bouffées congestives et les effets gastro-intestinaux ont tendance à survenir en début de traitement (principalement au cours du premier mois) et chez les patients présentant des bouffées congestives et troubles gastro-intestinaux, ces troubles peuvent éventuellement continuer de manière intermittente pendant le traitement par Tecfidera. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment et ayant entraîné l'arrêt du traitement sont les bouffées congestives (3 %) et les effets gastro-intestinaux (4 %).

Dans le cadre des études cliniques de phases II et III contrôlées versus placebo et non contrôlées, 2 513 patients ont reçu Tecfidera pendant une durée allant jusqu'à 12 ans, avec une exposition globale au produit équivalente à 11 318 patient-années. Au total, 1 169 patients ont été traités par Tecfidera pendant au moins 5 ans et 426 patients pendant au moins 10 ans. L'expérience au cours des essais cliniques non contrôlés est comparable à celle des essais cliniques contrôlés contre placebo.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques, des études de sécurité post-autorisation et des déclarations spontanées sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables sont présentés selon les termes préférentiels de la base de données MedDRA et les classes de systèmes d'organes. L'incidence des effets indésirables ci-dessous est exprimée en fonction des catégories suivantes :

- Très fréquent (≥ 1/10)
- Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
- Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
- Très rare (< 1/10 000)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Gastro-entérite	Fréquent
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	Fréquence indéterminée
	Zona	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie	Fréquent
	Leucopénie	Fréquent
	Thrombocytopénie	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
	Anaphylaxie	Fréquence indéterminée
	Dyspnée	Fréquence indéterminée
	Hypoxie	Fréquence indéterminée
	Hypotension	Fréquence indéterminée
	Angiœdème	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Sensation de brûlures	Fréquent
Affections vasculaires	Bouffées congestives	Très fréquent
	Bouffées de chaleur	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rhinorrhée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhées	Très fréquent
	Nausées	Très fréquent
	Douleurs abdominales hautes	Très fréquent
	Douleurs abdominales	Très fréquent
	Vomissements	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
	Gastrite	Fréquent
	Troubles gastro-intestinaux	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Fréquent
	Augmentation de l'alanine aminotransférase	Fréquent
	Atteinte hépatique médicamenteuse	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Fréquent
	Rash	Fréquent
	Érythème	Fréquent

	Alopécie	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Fréquent
Investigations	Présence de cétones dans les urines	Très fréquent
	Présence d'albumine dans les urines	Fréquent
	Diminution du nombre de globules blancs	Fréquent

Description de certains effets indésirables

Bouffées congestives

Dans les études contre placebo, l'incidence des bouffées congestives (34 % *versus* 4 %) et des bouffées de chaleur (7 % *versus* 2 %) était respectivement plus élevée chez les patients traités par Tecfidera que chez ceux recevant le placebo. Les bouffées congestives étaient habituellement décrites comme des bouffées congestives ou de chaleur, mais elles pouvaient également comprendre d'autres effets (chaleur, rougeur, démangeaisons ou sensation de brûlure, par exemple). Les bouffées congestives tendaient à survenir en début de traitement (principalement pendant le premier mois) et chez les patients qui les présentaient, ces effets pouvaient se manifester de manière intermittente pendant tout le traitement par Tecfidera. Dans la majorité des cas, ces bouffées congestives étaient d'une sévérité légère à modérée. Au total, 3 % des patients traités par Tecfidera ont arrêté le traitement en raison de bouffées congestives. L'incidence des bouffées congestives graves pouvant se caractériser par un érythème généralisé, un rash et/ou un prurit, a été observée chez moins de 1 % des patients traités par Tecfidera (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

Effets indésirables gastro-intestinaux

L'incidence des effets gastro-intestinaux (tels que diarrhées [14 % *versus* 10 %], nausées [12 % *versus* 9 %], douleurs abdominales hautes [10 % *versus* 6 %], douleurs abdominales [9 % *versus* 4 %], vomissements [8 % *versus* 5 %] et dyspepsie [5 % *versus* 3 %]) était respectivement plus élevée chez les patients traités par Tecfidera que chez les patients sous placebo. L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux était plus élevée en début de traitement (principalement durant le premier mois) et chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux, ces troubles peuvent éventuellement continuer de manière intermittente pendant le traitement par Tecfidera. Pour la majorité des patients présentant des troubles gastro-intestinaux, ces derniers étaient légers ou modérés. Quatre pour cent (4 %) des patients traités par Tecfidera ont dû arrêter leur traitement à cause d'effets indésirables gastro-intestinaux. L'incidence des effets gastro-intestinaux graves, notamment des gastro-entérites et des gastrites, a été observée chez 1 % des patients traités par Tecfidera (voir rubrique 4.2).

Fonction hépatique

Sur la base des données des études contrôlées contre placebo, chez la majorité des patients présentant des augmentations des transaminases hépatiques, ces augmentations étaient < 3 fois la LSN. L'incidence accrue d'une augmentation du taux des transaminases hépatiques chez les patients traités par Tecfidera, en comparaison au placebo, était principalement observée durant les 6 premiers mois de traitement. Une augmentation du taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase ≥ 3 fois la LSN a été observée respectivement chez 5 % et 2 % des patients sous placebo et chez 6 % et 2 % des patients traités par Tecfidera. Les arrêts de traitement dus à un taux élevé de transaminases hépatiques ont été < 1 % et comparables chez les patients traités par Tecfidera et chez ceux sous placebo. Il n'a pas été observé d'augmentations des taux de transaminases ≥ 3 fois la LSN accompagnées d'augmentations du taux de bilirubine totale > 2 fois la LSN dans les études contrôlées contre placebo.

Des cas d'augmentation des enzymes hépatiques et d'atteinte hépatique médicamenteuse (élévations des transaminases ≥ 3 fois la LSN accompagnées d'élévations de la bilirubine totale > 2 fois la LSN) après l'administration de Tecfidera ont été rapportés depuis la commercialisation ; ils se sont résolus après l'arrêt du traitement.

Lymphopénie

Dans les études contrôlées contre placebo, la majorité des patients (> 98 %) présentait avant l'instauration du traitement des taux normaux de lymphocytes. Après le traitement par Tecfidera, le nombre moyen de lymphocytes a diminué au cours de la première année puis a atteint un plateau. En moyenne, le nombre de lymphocytes a diminué d'environ 30 % par rapport à la valeur initiale. Les nombres moyen et médian de lymphocytes sont restés dans les limites de la normale. Un nombre de lymphocytes < 0,5 × 10^9/L a été observé chez < 1 % des patients sous placebo et chez 6 % de ceux traités par Tecfidera. Un nombre de lymphocytes < 0,2 × 10^9/L a été observé chez 1 patient traité par Tecfidera contre aucun patient sous placebo.

Dans les études cliniques (contrôlées et non contrôlées), 41 % des patients traités par Tecfidera présentaient une lymphopénie (définie dans ces études comme < 0,91 × 10^9/L). Une lymphopénie légère (taux ≥ 0,8 × 10^9/L et < 0,91 × 10^9/L) a été observée chez 28 % des patients ; une lymphopénie modérée (taux ≥ 0,5 × 10^9/L et < 0,8 × 10^9/L) persistant pendant au moins six mois a été observée chez 11 % des patients ; une lymphopénie sévère (taux < 0,5 × 10^9/L) persistant pendant au moins six mois a été observée chez 2 % des patients. Dans le groupe présentant une lymphopénie sévère, les taux de lymphocytes sont restés < 0,5 × 10^9/L avec la poursuite du traitement chez la majorité des patients.

De plus, dans une étude prospective non contrôlée, réalisée après commercialisation, à la semaine 48 du traitement par Tecfidera (n = 185), le nombre de lymphocytes T CD4+ avait modérément (taux ≥ 0,2 × 10^9/L à < 0,4 × 10^9/L) ou sévèrement (< 0,2 × 10^9/L) diminué chez respectivement, 37 % ou 6 % des patients, tandis que les lymphocytes T CD8+ étaient plus fréquemment réduits, avec jusqu'à 59 % des patients ayant un taux < 0,2 × 10^9/L et 25 % des patients ayant un taux < 0,1 × 10^9/L. Dans les études cliniques contrôlées et non contrôlées, les patients qui arrêtaient le traitement par Tecfidera avec un taux de lymphocytes inférieur à la LIN étaient suivis afin de surveiller le retour à la normale (voir rubrique 5.1).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas d'infections par le virus de John Cunningham (JCV) provoquant une LEMP ont été rapportés avec Tecfidera (voir rubrique 4.4). La LEMP peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. Dans l'un des essais cliniques, 1 patient prenant Tecfidera a développé une LEMP dans le cadre d'une lymphopénie sévère et prolongée (nombre de lymphocytes principalement < 0,5 × 10^9/L pendant 3,5 ans), avec une issue fatale. Dans le cadre de la post-commercialisation, la LEMP est également survenue en présence d'une lymphopénie modérée et légère (> 0,5 × 10^9/L à < LIN, telle que définie par l'intervalle de référence du laboratoire local).

Dans plusieurs cas de LEMP avec détermination des sous-types de lymphocytes T au moment du diagnostic de la LEMP, on a constaté que le nombre de lymphocytes T CD8+ était réduit à < 0,1 × 10^9/L, alors que les réductions du nombre de lymphocytes T CD4+ étaient variables (allant de < 0,05 à 0,5 × 10^9/L) et étaient davantage corrélées avec la sévérité globale de la lymphopénie (< 0,5 × 10^9/L à < LIN). En conséquence, le rapport CD4+/CD8+ a augmenté chez ces patients.

Une lymphopénie modérée à sévère prolongée semble augmenter le risque de LEMP avec Tecfidera. Cependant, la LEMP est également survenue chez des patients présentant une lymphopénie légère. En outre, la majorité des cas de LEMP dans le cadre de la post-commercialisation sont survenus chez des patients > 50 ans.

Infections zostériennes

Des infections zostériennes (zona) ont été rapportées lors de l'utilisation de Tecfidera. Dans l'étude d'extension à long terme au cours de laquelle 1 736 patients atteints de SEP ont été traités, 5 % des patients ont présenté un ou plusieurs événements de type zona, dont 42 % étaient d'intensité légère, 55 % d'intensité modérée et 3 % d'intensité sévère. Le délai d'apparition allait d'environ 3 mois à 10 ans après l'administration de la première dose de Tecfidera. Quatre patients ont présenté des événements graves, qui se sont tous résolus. La plupart des patients, notamment ceux ayant présenté une infection zostérienne grave, avaient un nombre de lymphocytes supérieur à la limite inférieure de la normale. Chez une majorité de sujets dont le nombre de lymphocytes concomitant était inférieur à la LIN, la lymphopénie a été jugée modérée ou sévère. Depuis la commercialisation, la plupart des cas d'infection zostérienne (zona) étaient sans gravité et ont disparu après traitement. Les données disponibles concernant le nombre absolu de lymphocytes (NAL) chez les patients atteints d'infection herpétique depuis la commercialisation sont limitées. Toutefois, la plupart des patients chez qui le NAL a été rapporté ont présenté une lymphopénie modérée (≥ 0,5 × 10^9/L à < 0,8 × 10^9/L) ou sévère (< 0,5 × 10^9/L à 0,2 × 10^9/L) (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques

Dans les études contrôlées contre placebo, le taux de cétones urinaires (1+ ou plus) était plus élevé chez les patients traités par Tecfidera (45 %) que chez ceux sous placebo (10 %), sans qu'aucune conséquence clinique négative n'ait été observée pendant les essais cliniques.

Le taux de 1,25-dihydroxy-vitamine D a diminué chez les patients traités par Tecfidera, comparé à ceux sous placebo (diminution du pourcentage médian, par rapport au pourcentage initial, à 2 ans respectivement de 25 % *versus* 15 %), alors que le taux d'hormone parathyroïdienne (PTH) a augmenté chez les patients traités par Tecfidera, par rapport à ceux sous placebo (augmentation du pourcentage médian, par rapport au pourcentage initial, à 2 ans respectivement de 29 % *versus* 15 %). Les valeurs moyennes de ces deux paramètres sont restées dans les limites de la normale.

Une augmentation transitoire du nombre moyen d'éosinophiles a été observée durant les deux premiers mois de traitement.

Population pédiatrique

Dans une étude en ouvert randomisée, contrôlée *versus* comparateur actif d'une durée de 96 semaines, des enfants et des adolescents atteints de SEP-RR (n = 7 âgés de 10 à moins de 13 ans et n = 71 âgés de 13 à moins de 18 ans) ont été traités à la dose de 120 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis 240 mg deux fois par jour pendant le reste de la période de traitement. Le profil de sécurité chez ces patients était comparable à celui précédemment observé chez les patients adultes.

Le plan expérimental de l'étude clinique pédiatrique était différent de celui des études cliniques contrôlées *versus* placebo menées chez des adultes. Par conséquent, une contribution du plan expérimental de l'étude aux différences numériques des événements indésirables entre les populations pédiatrique et adulte ne peut être exclue. Des affections gastrointestinales ainsi que des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales et des événements indésirables tels que céphalées et dysménorrhée ont été rapportés plus fréquemment (fréquence (≥ 10 %) dans la population pédiatrique que dans la population adulte. Les taux de ces événements indésirables rapportés chez les patients pédiatriques étaient les suivants :

- Des céphalées ont été rapportées chez 28 % des patients traités par Tecfidera *versus* 36 % des patients traités par l'interféron bêta-1a.
- Des affections gastro-intestinales ont été rapportées chez 74 % des patients traités par Tecfidera *versus* 31 % des patients traités par l'interféron bêta-1a. Parmi celles-ci, les plus fréquemment rapportées avec Tecfidera étaient des douleurs abdominales et des vomissements.
- Des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales ont été rapportées chez 32 % des patients traités par Tecfidera *versus* 11 % des patients traités par l'interféron bêta-1a. Parmi celles-ci, les plus fréquemment rapportées avec Tecfidera étaient des douleurs oropharyngées et une toux.
- Des dysménorrhées ont été rapportées chez 17 % des patientes traitées par Tecfidera *versus* 7 % des patientes traitées par l'interféron bêta-1a.

Dans une petite étude en ouvert non contrôlée d'une durée de 24 semaines menée chez des enfants et des adolescents atteints de SEP-RR âgés de 13 à 17 ans (dose de 120 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis 240 mg deux fois par jour pendant le reste de la période de traitement, n = 22), suivie d'une étude d'extension de 96 semaines (dose de 240 mg deux fois par jour, n = 20), le profil de sécurité était comparable à celui observé chez les patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

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

France
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: https://signalement.social-sante.gouv.fr/

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage avec Tecfidera ont été rapportés. Les symptômes décrits dans ces cas correspondaient au profil de sécurité connu de Tecfidera. Il n'existe pas de procédure connue d'accélération de l'élimination ni d'antidote à Tecfidera actuellement. En cas de surdosage, il est recommandé de mettre en route un traitement symptomatique si le tableau clinique le justifie.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, autres immunosuppresseurs, Code ATC : L04AX07

Mécanisme d'action

Le mécanisme par lequel le diméthyl fumarate exerce ses effets thérapeutiques chez les patients atteints de SEP n'est pas entièrement connu. Les études précliniques indiquent que les réponses pharmacodynamiques au diméthyl fumarate semblent être principalement médiées par l'activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2 (*erythroid-derived 2-like 2*). Il a été montré chez des patients que le diméthyl fumarate augmente l'expression des gènes antioxydants NRF2-dépendants (par exemple NAD(P)H déshydrogénase, quinone 1; [NQO1]).

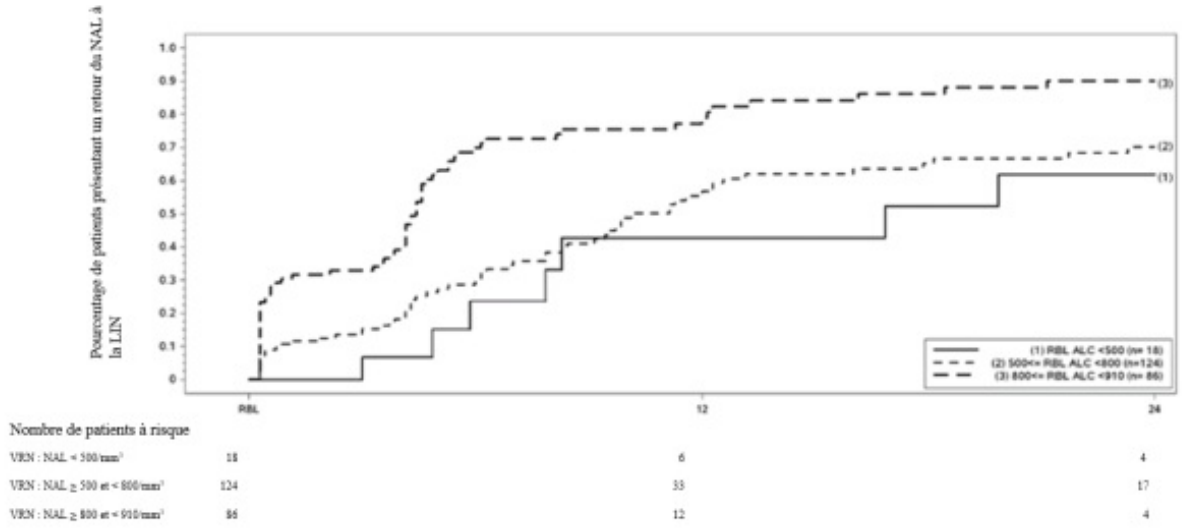
Effets pharmacodynamiques

Effets sur le système immunitaire

Dans les études précliniques et cliniques, le diméthyl fumarate a démontré des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Dans des modèles précliniques, le diméthyl fumarate et le monométhyl fumarate, métabolite primaire du diméthyl fumarate, ont réduit significativement l'activation des cellules immunitaires et la libération ultérieure de cytokines pro-inflammatoires en réponse aux stimuli inflammatoires. Durant les essais cliniques chez les patients psoriasiques, le diméthyl fumarate a affecté les phénotypes des lymphocytes en réduisant le profil des cytokines pro-inflammatoires (T_H1, T_H17), et a favorisé la production de cytokines anti-inflammatoires (T_H2). Le diméthyl fumarate a démontré une activité thérapeutique dans de multiples modèles de lésion inflammatoire et neuro-inflammatoire. Dans les études de phase III menées chez des patients atteints de SEP (DEFINE, CONFIRM et ENDORSE), lors du traitement par Tecfidera, le nombre moyen de lymphocytes a diminué en moyenne d'environ 30 % par rapport au nombre initial au cours de la première année puis est resté stable. Dans ces études, les patients qui arrêtaient le traitement avec un taux de lymphocytes inférieur à la limite inférieure de la normale (LIN, 0,9 × 10^9/L) étaient suivis afin que le retour à la normale puisse être surveillé.

La figure 1 présente l'estimation selon la méthode de Kaplan-Meier du pourcentage de patients chez lesquels le taux de lymphocytes est revenu à la LIN sans lymphopénie sévère prolongée. La valeur de référence pour la normalisation (VRN) était définie comme le dernier nombre absolu de lymphocytes sous traitement avant l'arrêt du traitement. Les pourcentages estimés de patients qui présentaient une lymphopénie légère, modérée ou sévère à la VRN et qui avaient un retour du taux de lymphocytes à la LIN (NAL ≥ 0,9 × 10^9/L) à la semaine 12 et à la semaine 24 sont présentés avec les intervalles de confiance à 95 % ponctuels dans les tableaux 1, 2 et 3. L'erreur standard de l'estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie est calculée selon la formule de Greenwood.

Figure 1 : Méthode de Kaplan-Meier ; pourcentage de patients présentant un retour du taux de lymphocytes à ≥ 910/mm^3 (0,9 × 10^9/L) (LIN) par rapport à la valeur de référence pour la normalisation (VRN)



Remarque : les valeurs de 500/mm3, 800/mm3 et 910/mm3 correspondent respectivement à 0,5 × 10^9/L, 0,8 × 10^9/L et 0,9 × 10^9/L.

Tableau 1 : Méthode de Kaplan-Meier ; estimation du pourcentage de patients présentant une lymphopénie légère par rapport à la valeur de référence pour la normalisation (VRN) ayant obtenu un retour du taux de lymphocytes à la LIN, à l'exclusion des patients présentant une lymphopénie sévère prolongée

Nombre de patients présentant une lymphopénie légère[a] à risque	**Inclusion N = 86**	**Semaine 12 N = 12**	**Semaine 24 N = 4**
Pourcentage de patients dont le taux de lymphocytes est revenu à la LIN (IC à 95 %)		0,81 (0,71 ; 0,89)	0,90 (0,81 ; 0,96)

[a] Patients ayant un NAL < 0,9 × 10^9/L et ≥ 0,8 × 10^9/L à la VRN, à l'exclusion des patients présentant une lymphopénie sévère prolongée.

Tableau 2 : Méthode de Kaplan-Meier ; estimation du pourcentage de patients présentant une lymphopénie modérée par rapport la valeur de référence pour la normalisation (VRN) ayant obtenu un retour du taux de lymphocytes à la LIN, à l'exclusion des patients présentant une lymphopénie sévère prolongée

Nombre de patients présentant une lymphopénie modérée[a] à risque	**Inclusion N = 124**	**Semaine 12 N = 33**	**Semaine 24 N = 17**
Pourcentage de patients dont le taux de lymphocytes est revenu à la LIN (IC à 95 %)		0,57 (0,46 ; 0,67)	0,70 (0,60 ; 0,80)

[a] Patients ayant un NAL < 0,8 × 10^9/L et ≥ 0,5 × 10^9/L à la VRN, à l'exclusion des patients présentant une lymphopénie sévère prolongée.

Tableau 3 : Méthode de Kaplan-Meier ; estimation du pourcentage de patients présentant une lymphopénie sévère par rapport la valeur de référence pour la normalisation (VRN) ayant obtenu un retour du taux de lymphocytes à la LIN, à l'exclusion des patients présentant une lymphopénie sévère prolongée

Nombre de patients présentant une lymphopénie sévère[a] à risque	**Inclusion N = 18**	**Semaine 12 N = 6**	**Semaine 24 N = 4**

Pourcentage de patients dont le taux de lymphocytes est revenu à la LIN (IC à 95 %)		0,43 (0,20 ; 0,75)	0,62 (0,35 ; 0,88)

[a] Patients ayant un NAL < 0,5 × 10^9/L à la VRN, à l'exclusion des patients présentant une lymphopénie sévère prolongée.

Efficacité et sécurité cliniques

Deux études randomisées, en double insu, contrôlées *versus* placebo sur 2 ans (DEFINE, menée chez 1 234 patients et CONFIRM, menée chez 1 417 patients) ont été réalisées chez des patients atteints de SEP-RR. Aucun patient présentant une forme progressive de SEP n'a été inclus dans ces études.

L'efficacité (voir tableau 4) et la sécurité ont été démontrées chez des patients ayant un score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) compris entre 0 et 5, qui avaient présenté au moins une poussée au cours de l'année précédant la randomisation, ou au moins une lésion rehaussée par le gadolinium (Gd+) mise en évidence sur une IRM cérébrale réalisée dans les 6 semaines précédant la randomisation. L'étude 2 CONFIRM comportait un comparateur de référence, l'acétate de glatiramère, avec évaluation en aveugle (c'est-à-dire que le médecin investigateur de l'étude évaluait en aveugle la réponse au traitement).

Dans l'étude 1 DEFINE, les valeurs médianes des caractéristiques initiales des patients étaient les suivantes : âge 39 ans ; durée de la maladie 7,0 ans ; score EDSS 2,0. Par ailleurs, 16 % des patients avaient un score EDSS > 3,5 ; 28 % avaient présenté au moins 2 poussées au cours de l'année précédente et 42 % avaient déjà reçu un traitement de la SEP. Dans la cohorte IRM, 36 % des patients entrant dans l'étude présentaient initialement des lésions Gd+ (nombre moyen de lésions Gd+ : 1,4).

Dans l'étude 2, l'étude CONFIRM, les valeurs médianes des caractéristiques initiales des patients étaient les suivantes : âge 37 ans, durée de la maladie 6,0 ans, score EDSS 2,5. Par ailleurs, 17 % des patients avaient un score EDSS > 3,5 ; 32 % avaient présenté au moins 2 poussées au cours de l'année précédente et 30 % avaient déjà reçu un traitement de la SEP. Dans la cohorte IRM, 45 % des patients entrant dans l'étude présentaient initialement des lésions Gd+ (nombre moyen de lésions Gd+ : 2,4).

Comparativement au placebo, les groupes de patients traités par Tecfidera ont présenté une réduction cliniquement et statistiquement significative du pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée à 2 ans (critère d'évaluation principal dans l'étude 1 DEFINE), et du taux annualisé de poussées (TAP) à 2 ans (critère d'évaluation principal dans l'étude 2 CONFIRM).

Tableau 4 : Critères d'évaluation cliniques et IRM dans les études DEFINE et CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	**Tecfidera 240 mg 2 fois/jour**	**Placebo**	**Tecfidera 240 mg 2 fois/par jour**	**Acétate de glatiramère**
Critères d'évaluation clinique[a]					
Nombre de patients	408	410	363	359	350
Taux annualisé de poussées	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Rapport des taux de poussées (IC à 95 %)		0,47 (0,37 ; 0,61)		0,56 (0,42 ; 0,74)	0,71 (0,55 ; 0,93)
Pourcentage de patients ayant présenté au moins une poussée	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Rapport de risques (IC à 95 %)		0,51 (0,40 ; 0,66)		0,66 (0,51 ; 0,86)	0,71 (0,55 ; 0,92)
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 12 semaines	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Rapport de risques (IC à 95 %)		0,62 (0,44 ; 0,87)		0,79 (0,52 ; 1,19)	0,93 (0,63 ; 1,37)
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 24 semaines	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Rapport de risques (IC à 95 %)		0,77 (0,52 ; 1,14)		0,62 (0,37 ; 1,03)	0,87 (0,55 ; 1,38)
Critères d'évaluation IRM[b]					
Nombre de patients	165	152	144	147	161
Nombre de nouvelles lésions T2 ou de lésions élargies en T2 sur 2 ans ; moyenne (médiane)	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Rapport du nombre moyen de lésions (IC à 95 %)		0,15 (0,10 ; 0,23)		0,29 (0,21 ; 0,41)	0,46 (0,33 ; 0,63)
Nombre de lésions rehaussées par le Gd à 2 ans ; moyenne (médiane)	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds ratio (IC à 95 %)		0,10 (0,05 ; 0,22)		0,26 (0,15 ; 0,46)	0,39 (0,24 ; 0,65)
Nombre de nouvelles lésions T1 hypo-intenses sur 2 ans ; moyenne (médiane)	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Rapport du nombre moyen de lésions (IC à 95 %)		0,28 (0,20 ; 0,39)		0,43 (0,30 ; 0,61)	0,59 (0,42 ; 0,82)

[a] Toutes les analyses des critères d'évaluation cliniques étaient en intention de traiter. [b] L'analyse IRM a été réalisée sur une cohorte IRM.
*Valeur p < 0,05 ; **Valeur p < 0,01 ; ***Valeur p < 0,0001 ; # non statistiquement significatif.

Une étude d'extension en ouvert non contrôlée de 8 ans (ENDORSE) a été menée chez 1 736 patients éligibles présentant une SEP-RR qui avaient participé aux études pivots (DEFINE et CONFIRM). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la sécurité à long terme de Tecfidera chez les

patients atteints de SEP-RR. Sur les 1 736 patients, environ la moitié (909 ; 52 %) ont été traités pendant 6 ans ou plus. Cinq-cent-un (501) patients ont été traités en continu par Tecfidera 240 mg deux fois par jour dans les trois études, et 249 patients qui avaient reçu précédemment le placebo dans les études DEFINE et CONFIRM ont reçu Tecfidera 240 mg deux fois par jour dans l'étude ENDORSE. Les patients qui recevaient Tecfidera deux fois par jour en continu ont été traités pendant une durée allant jusqu'à 12 ans.

Pendant l'étude ENDORSE, plus de la moitié des patients traités par Tecfidera 240 mg deux fois par jour n'ont pas présenté de poussée. Les TAP ajustés chez les patients recevant le traitement deux fois par jour en continu dans les trois études étaient de 0,187 (IC à 95 % : 0,156 ; 0,224) dans les études DEFINE et CONFIRM et de 0,141 (IC à 95 % : 0,119 ; 0,167) dans l'étude ENDORSE. Chez les patients ayant reçu précédemment le placebo, le TAP ajusté a diminué de 0,330 (IC à 95 % : 0,266 ; 0,408) dans les études DEFINE et CONFIRM à 0,149 (IC à 95 % : 0,116 ; 0,190) dans l'étude ENDORSE.

Dans l'étude ENDORSE, la majorité des patients (> 75 %) n'a pas présenté de progression du handicap confirmée (mesurée comme une progression du handicap maintenue à 6 mois). Les résultats combinés des trois études ont montré des taux de progression du handicap confirmée uniformes et faibles chez les patients traités par Tecfidera, avec une légère augmentation des scores EDSS moyens dans l'étude ENDORSE. Les analyses des IRM (jusqu'à l'année 6, portant sur 752 patients qui avaient été inclus précédemment dans la cohorte IRM des études DEFINE et CONFIRM) ont montré l'absence de lésions rehaussées par le Gd+ chez la majorité des patients (environ 90 %). Sur les 6 ans, le nombre moyen annuel ajusté de lésions nouvelles ou élargies en T2 et de nouvelles lésions en T1 est resté faible.

Efficacité chez les patients présentant une maladie très active

Dans les études DEFINE et CONFIRM, un effet thérapeutique cohérent sur les poussées a été observé dans un sous-groupe de patients présentant une maladie très active alors que l'effet sur la progression du handicap à 3 mois n'a pas été clairement établi. Dans ces études, la définition d'une maladie très active était la suivante :

- Patients ayant présenté au moins 2 poussées en un an et présentant une ou plusieurs lésions rehaussées par le gadolinium sur l'IRM cérébrale (n = 42 dans DEFINE ; n = 51 dans CONFIRM) ou ;
- Patients n'ayant pas répondu à un traitement médicamenteux complet et bien conduit par interféron bêta (d'une durée d'au moins un an), ayant présenté au moins 1 poussée durant l'année précédente sous ce traitement, et au moins 9 lésions T2-hyper intenses sur l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée par Gd, ou des patients dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté pendant l'année précédente par rapport aux 2 années antérieures (n = 177 dans l'étude DEFINE ; n = 141 dans l'étude CONFIRM).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tecfidera dans la SEP-RR de l'enfant ont été évaluées dans une étude en ouvert randomisée, contrôlée *versus* comparateur actif (interféron bêta-1a), en groupes parallèles, menée chez des patients atteints de SEP-RR âgés de 10 à moins de 18 ans. Cent cinquante patients ont été randomisés pour recevoir le diméthyl fumarate (240 mg par voie orale deux fois par jour) ou l'interféron bêta-1a (30 µg par voie IM une fois par semaine) pendant 96 semaines. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients ne présentant pas de lésions nouvelles ou élargies hyperintenses en T2 sur l'IRM cérébrale à la semaine 96. Le principal critère d'évaluation secondaire était le nombre de lésions nouvelles ou élargies hyperintenses en T2 sur l'IRM cérébrale à la semaine 96. Les statistiques présentées sont descriptives car aucune hypothèse de confirmation n'était prédéfinie pour le critère d'évaluation principal.

Les pourcentages de patients de la population ITT ne présentant pas de lésions nouvelles ou élargies en T2 sur l'IRM à la semaine 96 par rapport à l'inclusion étaient de 12,8 % dans le groupe diméthyl fumarate *versus* 2,8 % dans le groupe interféron bêta-1a. Les nombres moyens de lésions nouvelles ou élargies en T2 à la semaine 96 par rapport à l'inclusion, ajustés pour le nombre initial de lésions T2 et l'âge (population ITT dont étaient exclus les patients pour lesquels des mesures IRM n'étaient pas disponibles), étaient de 12,4 dans le groupe diméthyl fumarate et de 32,6 dans le groupe interféron bêta-1a.

La probabilité de poussée clinique était de 34 % dans le groupe diméthyl fumarate et de 48 % dans le groupe interféron bêta-1a à la fin de la période d'étude en ouvert de 96 semaines.

Le profil de sécurité chez les enfants et adolescents (âgés de 13 à moins de 18 ans) traités par Tecfidera était qualitativement conforme à celui précédemment observé chez les patients adultes (voir rubrique 4.8).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le diméthyl fumarate subit une hydrolyse pré-systémique rapide par les estérases et est transformé en monométhyl fumarate, métabolite primaire également actif. Le diméthyl fumarate n'est pas quantifiable dans le plasma après administration orale de Tecfidera. Par conséquent, toutes les analyses pharmacocinétiques relatives au diméthyl fumarate ont été réalisées sur la base des concentrations plasmatiques de monométhyl fumarate. Les données pharmacocinétiques ont été obtenues chez des patients ayant une sclérose en plaques et chez des volontaires sains.

Absorption

Le T_{max} du monométhyl fumarate est de 2 à 2,5 heures. Les gélules gastro-résistantes de Tecfidera contiennent des micro-comprimés, protégés par un pelliculage entérique ; l'absorption ne débute donc que lorsque les gélules ont quitté l'estomac (généralement en moins d'1 heure). Après administration de 240 mg deux fois par jour au moment des repas, la concentration maximale médiane (C_{max})atteint 1,72 mg/L et l'exposition globale (aire sous la courbe [ASC]) est de 8,02 h.mg/L chez les patients ayant une sclérose en plaques. Dans l'ensemble, la C_{max} et l'ASC augmentent approximativement de façon proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses étudiées (120 mg à 360 mg). Chez des patients atteints de SEP, deux doses de 240 mg ont été administrées 3 fois par jour à 4 heures d''intervalle. Une accumulation minimale de l'exposition a été observée conduisant à une augmentation de la C_{max} médiane de 12 %, par comparaison à une administration 2 fois par jour (1,72 mg/L après administration 2 fois par jour, et 1,93 mg/L après administration 3 fois par jour), sans modification de la tolérance.

La prise d'aliments ne modifie pas de manière cliniquement significative l'exposition au diméthyl fumarate. Cependant, Tecfidera doit être pris au moment des repas pour une meilleure tolérance et pour diminuer les effets indésirables à type de bouffées congestives ou d'effets gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume apparent de distribution après administration orale de 240 mg de diméthyl fumarate varie de 60 à 90 litres. La liaison aux protéines plasmatiques humaines varie, en général, de 27 % à 40 %.

Biotransformation

Chez l'homme, le diméthyl fumarate est essentiellement métabolisé, moins de 0,1 % de la dose étant excrétée sous forme de diméthyl fumarate inchangé dans les urines. Il est tout d'abord métabolisé par les estérases, présentes dans le tube digestif, le sang et les tissus, avant d'atteindre la circulation systémique. Son métabolisme est ensuite effectué par la voie du cycle de l'acide tricarboxylique, sans participation du cytochrome P450 (CYP). Une étude à dose unique de 240 mg de diméthyl fumarate marquée au ^{14}C a montré que le glucose est le métabolite prédominant dans le plasma humain. Parmi les autres métabolites présents dans la circulation se trouvaient l'acide fumarique, l'acide citrique et le monométhyl fumarate. L'acide fumarique est ensuite métabolisé par l'intermédiaire du cycle de l'acide tricarboxylique et éliminé principalement dans l'air expiré sous forme de CO_2.

Élimination

La libération de CO_2 est la principale voie d'élimination du diméthyl fumarate et permet d'éliminer 60 % de la dose. L'élimination par voie rénale et fécale est secondaire, correspondant respectivement à 15,5 % et 0,9 % de la dose.

La demi-vie terminale du monométhyl fumarate est courte (approximativement 1 heure) et il n'est pas retrouvé dans la circulation après 24 heures chez la majorité des sujets. Il n'y a pas d'accumulation de diméthyl fumarate ou de monométhyl fumarate après administration de doses répétées à la posologie recommandée.

Linéarité

L'exposition au diméthyl fumarate augmente de façon quasi-proportionnelle à la dose après administrations répétées de doses multiples comprises entre 120 mg et 360 mg.

Pharmacocinétique dans des groupes particuliers de patients

Selon les résultats de l'analyse de variance (ANOVA), le poids corporel est la principale covariable de l'exposition (C_{max} et ASC) chez les patients atteints de SEP-RR, cependant il n'a pas d'influence sur la tolérance et l'efficacité évaluées dans le cadre des études cliniques.

Le sexe et l'âge n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du diméthyl fumarate. La pharmacocinétique chez les patients d'âge supérieur ou égal à 65 ans n'a pas encore été étudiée.

Insuffisance rénale

Sachant que la voie rénale est une voie d'élimination secondaire du diméthyl fumarate (moins de 16 % de la dose administrée sont éliminés par cette voie), la pharmacocinétique n'a pas encore été évaluée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Compte tenu que le diméthyl fumarate et le monométhyl fumarate sont métabolisés par des estérases, sans implication du CYP450, la pharmacocinétique n'a pas encore été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du diméthyl fumarate 240 mg deux fois par jour a été évalué dans une petite étude non contrôlée en ouvert menée chez des patients atteints de SEP-RR âgés de 13 à 17 ans (n = 21). La pharmacocinétique de Tecfidera chez ces patients adolescents concordait avec celle observée antérieurement chez des patients adultes (C_{max} : 2,00 ± 1,29 mg/L ; $ASC_{0\text{-}12\ h}$: 3,62 ± 1,16 h.mg/L, soit une ASC quotidienne globale de 7,24 h.mg/L).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables décrits dans les rubriques « Toxicologie et Toxicité sur la reproduction » ci-dessous n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme.

Génotoxicité

Le diméthyl fumarate et le monométhyl fumarate ont donné des résultats négatifs dans une batterie de tests *in vitro* (test d'Ames, essai d'aberration chromosomique sur cellules de mammifères). Le diméthyl fumarate a également donné un résultat négatif dans le test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Cancérogenèse

Des études de cancérogénicité ont été réalisées avec du diméthyl fumarate sur une durée de 2 ans chez la souris et le rat. Le diméthyl fumarate était administré par voie orale à des doses de 25, 75, 200 et 400 mg/kg/jour chez la souris, et à des doses de 25, 50, 100 et 150 mg/kg/jour chez le rat.

Chez la souris, l'incidence des carcinomes tubulaires rénaux a augmenté à la dose de 75 mg/kg/jour, dose correspondant à une exposition (sur la base de l'ASC : aire sous la courbe) équivalente à l'exposition à la dose recommandée chez l'homme. Chez le rat, l'incidence des carcinomes tubulaires rénaux et des adénomes testiculaires à cellules de Leydig a augmenté à la dose de 100 mg/kg/jour, dose correspondant à une exposition environ deux fois supérieure à l'exposition à la dose recommandée chez l'homme. La pertinence de ces résultats quant à un risque pour l'homme n'est pas connue.

L'incidence des papillomes et des carcinomes à cellules squameuses dans l'estomac non glandulaire (secteur gastrique antérieur) a augmenté chez la souris lors d'une exposition équivalente à celle obtenue avec la dose recommandée chez l'homme et chez le rat lors d'une exposition inférieure à celle correspondant à la posologie recommandée chez l'homme (sur la base de l'aire sous la courbe). Le tube digestif chez l'homme ne comporte pas de partie équivalente à la section antérieure de l'estomac de la souris et du rat.

Toxicologie

Les études non cliniques ont été réalisées chez des rongeurs, des lapins et des singes par gavage oral d'une suspension de diméthyl fumarate (diméthyl fumarate dans de l'hydroxypropylméthylcellulose à 0,8 %). L'étude de toxicité chronique chez le chien a été réalisée par administration orale de gélules de diméthyl fumarate.

Des effets ont été observés au niveau des reins après administration orale répétée du diméthyl fumarate chez la souris, le rat, le chien et le singe. Une régénérescence épithéliale des tubules rénaux, évoquant la présence de lésions, a été observée dans toutes ces espèces. Une hyperplasie des tubules rénaux a été observée chez le rat après administration sur le long-terme (2 ans). Après administration de doses orales quotidiennes de diméthyl fumarate pendant 11 mois chez le chien, la marge calculée pour l'atrophie corticale a été observée à une exposition correspondant à 3 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de l'ASC. Après administration de doses orales quotidiennes de diméthyl fumarate pendant 12 mois chez le singe, une nécrose monocellulaire a été observée à une exposition correspondant à 2 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de l'ASC. Une fibrose interstitielle et une atrophie corticale ont été observées à une exposition correspondant à 6 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de l'ASC. La pertinence de ces résultats pour l'homme n'est pas connue.

Dans les testicules, une dégénérescence de l'épithélium séminifère a été observée chez le rat et le chien. Ces effets ont été observés chez le rat à une exposition correspondant à environ la dose recommandée chez l'homme et chez le chien à une exposition correspondant à 3 fois la dose recommandée chez l'homme (sur la base des ASC). La pertinence de ces résultats pour l'homme n'est pas connue.

Dans la section antérieure de l'estomac de la souris et du rat, la présence d'une hyperplasie et une hyperkératose des cellules épithéliales squameuses, une inflammation, un papillome à cellules squameuses et un carcinome ont été observés dans des études d'une durée supérieure ou égale à 3 mois. Le tube digestif chez l'homme ne comporte pas de partie équivalente à la section antérieure de l'estomac de la souris et du rat.

Toxicité sur la reproduction et le développement

L'administration orale de diméthyl fumarate à des rats mâles, à des doses de 75, 250 et 375 mg/kg/jour, avant et pendant l'accouplement n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles, y compris à la dose testée la plus élevée (correspondant à une exposition, basée sur l'ASC, d'au moins 2 fois celle obtenue avec la dose recommandée chez l'homme). L'administration orale de diméthyl fumarate à des rates, à des doses de 25, 100 et 250 mg/kg/jour, avant, pendant l'accouplement et jusqu'au 7ème jour de la gestation, a réduit de 14 jours le nombre de stades d'œstrus et entraîné une augmentation du nombre d'animaux présentant un dioestrus prolongé à la dose testée la plus élevée (correspondant à une exposition, basée sur l'ASC, de 11 fois la dose recommandée chez l'homme). Toutefois, ces effets n'ont pas affecté la fertilité ou le nombre de fœtus viables engendrés.

Les études ont montré que le diméthyl fumarate traverse la membrane placentaire et pénètre dans le sang fœtal chez le rat et le lapin, les rapports entre les concentrations plasmatiques du fœtus et de la mère étant respectivement de 0,48 à 0,64 et 0,1. Aucune malformation n'a été observée, quelle que soit la dose de diméthyl fumarate administrée au rat ou au lapin. L'administration du diméthyl fumarate par voie orale, à des doses de 25, 100 et 250 mg/kg/jour, à des rates gravides durant la période d'organogenèse a entraîné des effets indésirables à une exposition des mères (basée sur l'ASC) de 4 fois la dose recommandée chez l'homme ainsi qu'un faible poids fœtal et un retard de l'ossification (métatarses et phalanges de la patte arrière) à 11 fois la dose recommandée chez l'homme. Il a été considéré que le poids fœtal plus faible et le retard de l'ossification étaient secondaires à la toxicité maternelle (réduction du poids corporel et de la consommation d'aliments).

L'administration orale du diméthyl fumarate à raison de 25, 75 et 150 mg/kg/jour à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse n'a eu aucun effet sur le développement fœto-embryonnaire et a entraîné une réduction du poids corporel de la mère à une exposition correspondant à 7 fois la dose recommandée chez l'homme et un taux d'avortement accru à 16 fois la dose recommandée (basée sur l'ASC).

L'administration orale du diméthyl fumarate à raison de 25, 100 et 250 mg/kg/jour à des rates durant la gestation et la période d'allaitement a entraîné une réduction du poids corporel de la progéniture F1, ainsi qu'un retard de la maturation sexuelle chez les mâles F1 à une exposition (basées sur l'ASC) de 11 fois la dose recommandée chez l'homme. La fertilité de la progéniture F1 n'a pas été affectée. La réduction du poids corporel de la progéniture a été considéré comme secondaire à la toxicité maternelle.

Toxicité chez les jeunes animaux

Deux études de toxicologie chez de jeunes rats avec administration orale quotidienne de diméthyl fumarate du jour 28 aux jours 90 à 93 de la période post-natale (correspondant à l'âge d'environ 3 ans et plus chez l'homme) ont montré des toxicités sur les organes cibles, le rein et le pré-estomac, similaires à celles observées chez les animaux adultes. Dans la première étude, le diméthyl fumarate n'a pas eu d'effet sur le développement, le fonctionnement neurocomportemental ou la fertilité mâle et femelle jusqu'à la dose la plus élevée de 140 mg/kg/jour (correspondant à environ 4,6 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base des données d'ASC limitées dans la population pédiatrique). De même, dans la seconde étude chez de jeunes rats, il n'a pas été observé d'effets sur les organes reproducteurs et accessoires mâles jusqu'à la dose de diméthyl fumarate la plus élevée de 375 mg/kg/jour (correspondant à environ 15 fois l'ASC présumée à la dose pédiatrique recommandée). Cependant, une diminution du contenu minéral osseux et de la densité minérale osseuse dans le fémur et les vertèbres lombaires a été mise en évidence chez les jeunes rats mâles. Des variations des valeurs de l'ostéodensitométrie ont également été observées chez de jeunes rats après administration orale de diroximel fumarate, un autre ester de l'acide fumarique qui est transformé *in vivo* en le même métabolite actif, le monométhyl fumarate. La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour les variations des valeurs de l'ostéodensitométrie chez les jeunes rats correspond à environ 1,5 fois l'ASC présumée à la dose pédiatrique recommandée. Une relation entre les effets osseux et le faible poids corporel est possible, mais le rôle d'un effet direct ne peut être exclu. La pertinence des observations osseuses pour les patients adultes est limitée. La pertinence pour les enfants et adolescents n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule (micro-comprimés à délitage entérique)

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Talc
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Citrate triéthylique
Acide méthacrylique – copolymère méthyl méthacrylate (1:1)
Acide méthacrylique – copolymère éthyl acrylate (1:1) dispersion à 30 %
Siméticone
Laurilsulfate de sodium
Polysorbate 80

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Bleu brillant FCF (E133)
Oxyde de fer jaune (E172)

Impression de la gélule (encre noire)

Shellac
Hydroxyde de potassium
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 ºC.
Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Gélules gastro-résistantes de 120 mg
14 gélules gastro-résistantes sous plaquettes en PVC/PE/PVDC-PVC/aluminium.

Gélules gastro-résistantes de 240 mg
56 ou 168 gélules gastro-résistantes sous plaquettes en PVC/PE/PVDC-PVC/aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/837/001
EU/1/13/837/002
EU/1/13/837/003

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

Date de première autorisation : 30 janvier 2014
Date du dernier renouvellement : 15 septembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
https://www.ema.europa.eu