

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Skilarence 30 mg comprimés gastrorésistants
Skilarence 120 mg comprimés gastrorésistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Skilarence 30 mg comprimés gastrorésistants

Chaque comprimé gastrorésistant contient 30 mg de fumarate de diméthyle.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé gastrorésistant contient 34,2 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Skilarence 120 mg comprimés gastrorésistants

Chaque comprimé gastrorésistant contient 120 mg de fumarate de diméthyle.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé gastrorésistant contient 136,8 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastrorésistant

Skilarence 30 mg comprimés gastrorésistants

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, d'un diamètre de 6,8 mm environ.

Skilarence 120 mg comprimés gastrorésistants

Comprimé pelliculé bleu, rond, biconvexe, d'un diamètre de 11,6 mm environ.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Skilarence est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Skilarence doit être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis.

Posologie

Afin d'améliorer la tolérance de Skilarence, il est recommandé de commencer le traitement avec une dose initiale faible suivie d'augmentations progressives. La première semaine, une dose de 30 mg est à prendre une fois par jour (1 comprimé le soir). La deuxième semaine, une dose de 30 mg est à prendre deux fois par jour (1 comprimé matin et soir). La troisième semaine, une dose de 30 mg est à prendre trois fois par jour (1 comprimé le matin, 1 le midi et 1 le soir). À compter de la quatrième semaine, le traitement est poursuivi par une dose de 120 mg, en un seul comprimé le soir. Cette dose sera ensuite augmentée d'un comprimé de 120 mg par semaine à prendre à différents moments de la journée pendant les 5 semaines suivantes, comme décrit dans le tableau ci-dessous. La dose quotidienne maximale autorisée est de 720 mg (six comprimés de 120 mg).

Semaine	Nombre de comprimés			Dose quotidienne totale (mg) de fumarate de diméthyle
	Matin	Midi	Soir	
Skilarence 30 mg				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
Skilarence 120 mg				
4	0	0	1	120
5	1	0	1	240
6	1	1	1	360
7	1	1	2	480
8	2	1	2	600
9+	2	2	2	720

Si l'une des augmentations de dose n'est pas tolérée, la dose peut être temporairement réduite à la dernière dose tolérée.

Si une efficacité du traitement est observée avant d'avoir atteint la dose maximale, il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie. Dès qu'une amélioration cliniquement significative des lésions cutanées est observée, il convient d'envisager une réduction progressive de la dose quotidienne de Skilarence jusqu'à la dose d'entretien nécessaire par individu.

Des modifications de la dose pourraient également s'avérer nécessaires si des anomalies des paramètres biologiques sont observées (voir

rubrique 4.4).

Sujets âgés

Les études cliniques de Skilarence n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondaient différemment, comparé à des patients âgés de moins de 65 ans (voir rubrique 5.2). Compte tenu de la pharmacologie du fumarate de diméthyle, un ajustement de la posologie chez les personnes âgées ne semble pas nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). Skilarence n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, l'utilisation de Skilarence est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). Skilarence n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, et l'utilisation de Skilarence est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Skilarence chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée avec Skilarence n'est disponible chez les populations infantiles.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec du liquide au cours d'un repas ou immédiatement après.

L'enrobage des comprimés gastro-résistants est conçu pour éviter une irritation gastrique. Les comprimés ne doivent donc pas être écrasés, divisés, dissous, ou mâchés.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Troubles gastro-intestinaux graves.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère.
- Grossesse et allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hématologie

Skilarence peut diminuer les taux de leucocytes et de lymphocytes (voir rubrique 4.8). Il n'a pas été étudié chez des patients présentant un faible taux de leucocytes ou de lymphocytes préexistant.

Avant le traitement

Avant d'instaurer le traitement, une numération de la formule sanguine complète (incluant une numération globulaire et plaquettaire) doit être disponible. Le traitement ne doit pas être instauré en cas de leucopénie inférieure à $3,0 \times 10^9/l$, de lymphopénie inférieure $1,0 \times 10^9/l$ ou si d'autres résultats anormaux sont identifiés.

En cours de traitement

Une numération de la formule sanguine complète doit être réalisée tous les 3 mois. Des mesures sont à prendre dans les cas suivants :

Leucopénie

En cas de diminution significative du nombre total de globules blancs, une surveillance étroite doit être mise en place et le traitement doit être interrompu dès que le taux est inférieur à $3,0 \times 10^9/l$.

Lymphopénie

Si le taux des lymphocytes devient inférieur à $1,0 \times 10^9/l$ mais est $\geq 0,7 \times 10^9/l$, il conviendra d'effectuer un bilan sanguin tous les mois jusqu'au retour à un taux supérieur ou égal à $1,0 \times 10^9/l$ lors de deux analyses de sang consécutives. A partir de ce moment, les bilans sanguins pourront de nouveau être effectués tous les 3 mois.

Si le taux des lymphocytes devient inférieur à $0,7 \times 10^9/l$, l'analyse de sang doit être répétée et si le taux est toujours inférieur à $0,7 \times 10^9/l$, le traitement doit alors être immédiatement arrêté.

Les patients présentant une lymphopénie devront être surveillés après l'arrêt du traitement, jusqu'à ce que leur taux de lymphocytes revienne à des valeurs normales (voir rubrique 4.8).

Autres troubles hématologiques

Le traitement devra être interrompu et il conviendra de faire preuve de prudence si d'autres résultats anormaux sont observés. Dans tous les cas, la numération de la formule sanguine doit être contrôlée jusqu'à un retour à des valeurs normales.

Infections

Skilarence est un immunomodulateur pouvant agir sur la façon dont le système immunitaire répond à une infection. Pour les patients atteints d'infections préexistantes cliniquement significatives, le médecin devra décider si le traitement ne doit être instauré qu'une fois l'infection résolue. Si un patient développe une infection au cours du traitement, une interruption du traitement devra être envisagée et les bénéfices et les risques réévalués avant la réinstauration du traitement. Les patients recevant ce médicament doivent être avertis de la nécessité de signaler tous symptômes d'infection à un médecin.

Infections opportunistes/leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas d'infections opportunistes, en particulier des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), ont été rapportés avec d'autres produits contenant du fumarate de diméthyle (voir rubrique 4.8). La LEMP est une infection opportuniste due au virus de John-Cunningham (JCV) qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. La LEMP est probablement due à une combinaison de facteurs.

Une infection antérieure par le JCV est considérée comme une condition pour le développement d'une LEMP. Un traitement immunosuppresseur antérieur ou l'existence de certains désordres concomitants (telles que certaines maladies auto-immunes ou désordres hématologiques malins) peuvent constituer des facteurs de risques. Un système immunitaire modifié ou affaibli, ainsi que des facteurs génétiques ou environnementaux peuvent également constituer des facteurs de risque.

Une lymphopénie modérée ou sévère persistante au cours d'un traitement par fumarate de diméthyle est également considérée comme un facteur de risque de LEMP. Les patients présentant une lymphopénie devront être suivis pour rechercher tout signe et symptôme d'infections opportunistes, en particulier les symptômes indiquant une LEMP. Les symptômes caractéristiques d'une LEMP sont divers, ils s'aggravent en quelques jours ou quelques semaines avec une faiblesse progressive d'un côté du corps ou un manque de coordination des membres, des troubles de la vision et des troubles de la pensée, de la mémoire et de l'orientation, entraînant une confusion et une modification de la personnalité. En cas de suspicion de LEMP, le traitement doit être immédiatement arrêté et des examens neurologiques et radiologiques appropriés plus approfondis doivent être réalisés.

Traitement antérieur et concomitant avec immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

Il n'existe que très peu de données sur l'efficacité et la sécurité de Skilarence chez des patients ayant préalablement été traités par d'autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs. Lors du relais de ces traitements par Skilarence, la demi-vie et le mode d'action du traitement préalablement pris devront être pris en compte afin d'éviter des effets additifs sur le système immunitaire.

Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité de Skilarence lors de la prise concomitante avec d'autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (voir rubrique 4.5).

Pathologie gastro-intestinale préexistante

Skilarence n'a pas été étudié chez les patients présentant une pathologie gastro-intestinale préexistante. Il est contre-indiqué chez les patients atteints d'une pathologie gastro-intestinale sévère (voir rubrique 4.3). La tolérance gastro-intestinale peut être améliorée en suivant le schéma posologique d'augmentation de la dose dès l'instauration du traitement et en prenant le(s) comprimé(s) gastrorésistant(s) au cours des repas (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Fonction rénale

Durant l'étude clinique de phase III contrôlée *versus* placebo, il n'a pas été observé de détérioration de la fonction rénale dans les groupes traités. Cependant, Skilarence n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, et certains cas de toxicité rénale ont été rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation des esters d'acide fumarique. Par conséquent, Skilarence est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

La fonction rénale (par ex., taux de créatinine, urée sanguine et analyse d'urine) doit être vérifiée avant l'instauration du traitement, puis tous les 3 mois ensuite. En cas de modification cliniquement significative de la fonction rénale sans autres motifs, il conviendra d'envisager une diminution de la dose ou d'interrompre le traitement.

Syndrome de Fanconi

Il est important d'établir un diagnostic précoce du syndrome de Fanconi et d'arrêter le traitement par Skilarence pour prévenir l'apparition d'une insuffisance rénale et d'une ostéomalacie, car le syndrome est généralement réversible. Les signes les plus importants sont : protéinurie, glycosurie (avec une glycémie normale), hyperaminoacidurie et phosphaturie (éventuellement en concomitance avec une hypophosphatémie) (voir rubrique 4.8). La progression peut se manifester par des symptômes tels qu'une polyurie, une polydipsie et une faiblesse des muscles proximaux. Dans de rares cas, une ostéomalacie hypophosphatémique, accompagnée d'une douleur osseuse non localisée, de taux de phosphatases alcalines sériques élevés et de fractures de fatigue, peut apparaître. Il est important de noter que le syndrome de Fanconi peut se produire sans augmentation du taux de créatinine ou sans diminution du débit de filtration glomérulaire. En cas de symptômes peu significatifs, le syndrome de Fanconi doit être envisagé et des examens appropriés doivent être réalisés.

Fonction hépatique

Skilarence n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et est contre-indiqué chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique (ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL) avant l'instauration du traitement, puis tous les 3 mois, en raison d'une élévation des taux d'enzymes hépatiques observée chez certains patients dans l'étude de phase III (voir rubrique 4.8). En cas de modification cliniquement significative des paramètres hépatiques sans autres motifs, il convient d'envisager une diminution de la posologie ou d'interrompre le traitement (voir rubrique 4.2).

Bouffées congestives

Les patients devront être avertis de l'apparition éventuelle de bouffées congestives au cours des premières semaines de traitement (voir rubrique 4.8).

Excipients

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Skilarence doit être utilisé avec prudence en association avec d'autres traitements systémiques destinés à traiter le psoriasis (par ex., méthotrexate, rétinoïdes, psoralènes, ciclosporine, immunosuppresseurs, ou cytostatiques) (voir rubrique 4.4). Durant le traitement, l'utilisation simultanée d'autres dérivés d'acide fumarique (topiques ou systémiques) doit être évitée.

Un traitement concomitant avec des substances néphrotoxiques (par ex., méthotrexate, ciclosporine, aminosides, diurétiques, anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) ou lithium) peut accroître les effets indésirables rénaux potentiels (par ex., protéinurie) chez les patients prenant Skilarence.

En cas de diarrhée sévère ou prolongée pendant le traitement par Skilarence, l'absorption d'autres médicaments peut être modifiée. La prudence est recommandée lors de la prescription de médicaments ayant une marge thérapeutique étroite devant être absorbés dans le tractus intestinal. L'efficacité des contraceptifs oraux peut être réduite et l'utilisation d'une méthode alternative de contraception dite de barrière est recommandée pour éviter un éventuel échec de la contraception (voir les informations de prescription du contraceptif oral).

La consommation de grandes quantités de boissons fortement alcoolisées (titre alcoométrique supérieur à 30 % vol) doit être évitée car elle peut entraîner une augmentation des taux de dissolution de Skilarence et donc augmenter la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux.

La vaccination pendant le traitement par Skilarence n'a pas été étudiée. L'immunosuppression est un facteur de risque pour l'administration de vaccins vivants. Le risque de la vaccination doit être évalué par rapport au bénéfice.

Il n'y a pas de preuve d'une interaction avec le cytochrome P450 et la plupart des transporteurs d'efflux et d'influx, aucune interaction n'est donc vraisemblable avec les médicaments métabolisés ou transportés par ces systèmes (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Skilarence n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens de contraception. Des méthodes de contraception supplémentaires pourraient s'avérer nécessaires en cas de problèmes gastriques ou intestinaux qui pourraient réduire l'efficacité des contraceptifs (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Les données sur l'utilisation du fumarate de diméthyle chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Skilarence est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si le fumarate de diméthyle ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut être exclu. Skilarence est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'homme ou chez l'animal relatives aux effets de Skilarence sur la fertilité.

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

Skilarence peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Etourdissement et fatigue peuvent se manifester suite à l'administration de Skilarence (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Skilarence sont des événements gastro-intestinaux, suivis des bouffées congestives et de la lymphopénie.

Liste tabulée des effets indésirables

La liste des effets indésirables rapportés par les patients traités par Skilarence lors du développement clinique, de l'expérience après la mise sur le marché et traités par Fumaderm, un médicament apparenté contenant du fumarate de diméthyle ainsi que d'autres esters d'acide fumarique, est présentée ci-dessous.

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Herpès zoster	Fréquence indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie Leucopénie Éosinophilie Leucocytose Leucémie lymphoblastique aiguë* Pancytopenie irréversible*	Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Très rare Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées Paresthésie Étourdissement* Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Fréquent Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Bouffées congestives	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Distension abdominale Douleur abdominale Nausées Vomissements Dyspepsie Constipation Gêne abdominale Flatulences	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème Sensation de brûlure de la peau Prurit Réaction allergique cutanée	Fréquent Fréquent Fréquent Rare
Affections des reins et des voies urinaires	Protéinurie Insuffisance rénale Syndrome de Fanconi*	Peu fréquent Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Sensation de chaleur Asthénie	Fréquent Fréquent Fréquent
Investigations	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques Augmentation du taux de créatinine sérique	Fréquent Peu fréquent

*Autres effets indésirables signalés avec Fumaderm, un médicament contenant du fumarate de diméthyle ainsi que d'autres esters d'acide fumarique.

**Effets indésirables signalés pendant l'expérience post-commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Troubles gastro-intestinaux

Les données issues de l'étude clinique de phase III et de la littérature montrent que les troubles gastro-intestinaux associés aux produits contenant du fumarate de diméthyle sont plus susceptibles de se produire au cours des 2 à 3 premiers mois suivant le début du traitement. Aucun lien apparent avec la posologie et aucun facteur de risque pour la survenue de ces effets indésirables n'ont pu être identifiés. La diarrhée était l'effet indésirable le plus fréquent (36,9 %) chez les patients prenant du Skilarence, et a entraîné l'arrêt du médicament chez environ 10 % des patients. Plus de 90 % de ces événements de diarrhée étaient de gravité légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Les seuls effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement chez > 5 % des patients étaient des effets gastro-intestinaux. Pour les recommandations relatives à la surveillance et la prise en charge clinique des effets indésirables, voir la rubrique 4.4.

Bouffées congestives

D'après les observations issues de l'étude clinique de phase III et les données de la littérature, les bouffées congestives sont plus susceptibles de se produire au cours des premières semaines de traitement et ont tendance à diminuer avec le temps. Dans l'étude clinique, 20,8 % des patients au total recevant Skilarence ont présenté des bouffées congestives qui étaient légères dans la majorité des cas (voir rubrique 4.4). L'expérience clinique publiée relative au produit contenant du fumarate de diméthyle montre que les épisodes individuels de bouffées congestives commencent généralement peu de temps après la prise des comprimés et disparaissent en quelques heures.

Modifications des paramètres hématologiques

Les données issues de l'étude clinique de phase III et de la littérature montrent que les modifications des paramètres hématologiques sont plus susceptibles de se produire au cours de 3 premiers mois suivant le début du traitement par le fumarate de diméthyle. Ainsi, dans l'étude clinique, une légère diminution des taux moyens de lymphocytes a été observée, commençant entre la semaine 3 et la semaine 5 et atteignant son pic maximal à la semaine 12, au cours de laquelle un tiers des patients présentaient des taux de lymphocytes inférieurs à $1,0 \times 10^9/l$. Les valeurs moyennes et médianes des taux de lymphocytes sont restées dans les limites de la normale durant l'étude clinique. À la semaine 16 (fin du traitement), il n'y a pas eu d'autre baisse du taux de lymphocytes. À la semaine 16 du traitement, il a été observé que 13/175 (7,4 %) des patients avaient un taux de lymphocytes $< 0,7 \times 10^9/l$. Des prélèvements sanguins dans le cadre de la surveillance ont seulement été réalisés lors des visites de suivi en cas d'anomalies à la visite précédente. Au cours du suivi sans traitement, des taux de lymphocytes $< 0,7 \times 10^9/l$ ont été observés chez 1/29 (3,5 %) des patients à 6 mois et chez 0/28 (0 %) des patients à 12 mois après l'arrêt du traitement. Douze mois après l'arrêt du traitement, 3/28 (10,7 %) des patients avaient des taux de lymphocytes inférieurs à $1,0 \times 10^9/l$, ce qui représentait 3/279 patients ayant commencé l'étude sous Skilarence.

Concernant la numération leucocytaire, une baisse a été observée à la semaine 12 du traitement, le taux a progressivement augmenté de nouveau à la semaine 16 (fin du traitement), et 12 mois après l'arrêt du traitement, tous les patients avaient des valeurs supérieures à $3,0 \times 10^9/l$.

Une augmentation transitoire des valeurs moyennes des taux d'éosinophiles a été observée à la semaine 3, a atteint un maximum aux semaines 5 et 8, et sont revenues aux valeurs initiales à la semaine 16.

Pour la surveillance et la prise en charge clinique des effets indésirables hématologiques, voir la rubrique 4.4.

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet : www.notifierunefetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

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

Un traitement symptomatique est indiqué en cas de surdosage. Aucun antidote spécifique n'est connu.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Les effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs du fumarate de diméthyle et de son métabolite, le monométhyl fumarate, ne sont pas entièrement connus mais semblent être principalement dus à l'interaction avec le glutathion réduit intracellulaire, présent dans les cellules directement impliquées dans la pathogenèse du psoriasis. Cette interaction avec le glutathion entraîne l'inhibition de la translocation nucléaire et de

La principale activité du fumarate de diméthyle et du monométhyl fumarate est considérée comme étant immunomodulatrice, entraînant une transformation des lymphocytes T auxiliaires (Th) d'un profil Th1 et Th17 en un phénotype Th2. La production de cytokines inflammatoires est réduite avec l'induction d'événements pro-apoptotiques, l'inhibition de la prolifération des kératinocytes, la réduction de l'expression des molécules d'adhésion et la diminution de l'infiltrat inflammatoire au sein des plaques de psoriasis.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité de Skilarence ont été évaluées dans une étude de phase III, à trois bras, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo et comparateur actif, chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (Étude 1102). 704 patients ont été randomisés pour recevoir Skilarence, un comparateur actif (Fumaderm, association du même dosage en fumarate de diméthyle plus 3 sels de monoéthyle fumarate) et du placebo selon un ratio de 2 : 2 : 1. Les patients ont débuté le traitement avec des comprimés contenant 30 mg/jour de fumarate de diméthyle ou de placebo ; puis la posologie a été augmentée jusqu'à la dose maximale de 720 mg/jour dans les deux bras des traitements actifs, comme décrit dans la rubrique 4.2. Si le succès du traitement était observé avant d'atteindre la dose maximale de 720 mg/jour de fumarate de diméthyle, aucune autre augmentation de la dose n'était nécessaire et la dose était ensuite progressivement diminuée jusqu'à obtention d'une dose d'entretien individuelle. En cas d'intolérance individuelle liée à l'augmentation de la dose durant les semaines 4 à 16, le patient revenait à la dernière dose tolérée depuis le début de la semaine 4, et celle-ci devait être maintenue jusqu'à la fin de la période de traitement (semaine 16). Les patients ont reçu le traitement jusqu'à 16 semaines au maximum, puis des visites de suivi ont été programmées jusqu'à 12 mois après l'arrêt du traitement.

Les caractéristiques démographiques à l'état initial de l'étude étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. Parmi les 699 patients, la majorité était de type caucasien (99 %) de sexe masculin (65 %), et l'âge moyen était de 44 ans. La majorité des patients (91 %) étaient âgés de moins de 65 ans. La plupart des patients présentaient un psoriasis modéré selon les scores de l'indice d'étendue et de gravité du psoriasis PASI : Psoriasis Area and Severity Index et du score de l'évaluation globale du médecin (PGA : Physician's Global Assessment) à la visite initiale : le score PASI moyen à l'état initial dans l'étude était de 16,35 et 60 % des patients présentaient un score PGA modéré. La majorité des patients a rapporté un impact « très important » ou « extrêmement important » du psoriasis sur leur vie, selon l'indice dermatologique de la qualité de vie (DLQI : Dermatology Life Quality Index), avec un score DLQI moyen de 11,5.

Après 16 semaines de traitement, il a été établi une supériorité de Skilarence *versus* placebo ($p < 0,0001$) selon le score PASI 75 et un score PGA « blanchi » ou « presque blanchi » et une non-infériorité (en utilisant une marge de non-infériorité de -15 %) par rapport au comparateur actif ($p < 0,0003$) selon le score PASI 75.

Résumé de l'efficacité clinique après 16 semaines de traitement dans l'étude 1102 Évaluation

Évaluation	Skilarence	Placebo	Fumaderm
	N=267	N=131	N=273
Test de supériorité vs placebo			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
Valeur p	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Test bilatéral IC à 99,24 %	10,7, 33,7 ^a	13,5, 36,6 ^a	
Score PGA « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
Valeur p	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Test bilatéral IC à 99,24 %	9,0, 31,0 ^a	13,3, 35,5 ^a	
	Skilarence	Placebo	Fumaderm
	N=267	N=131	N=273
Non-infériorité du Skilarence vs. Fumaderm			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)		110 (40,3)
Valeur p		0,0003 ^b	
Test unilatéral répété IC à 97,5 % (limite inférieure)		-11,6 ^b	
Score PGA « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)	88 (33,0)		102 (37,4)
Valeur p		0,0007 ^b	
Test unilatéral répété IC à 97,5 % (limite inférieure)		13,0 ^b	

Fumaderm = comparateur actif = association du même dosage en fumarate de diméthyle et de 3 sels de monoéthyle fumarate d'hydrogène ; n = nombre de patients avec données disponibles ; N = nombre de patients dans la population ; PASI = Psoriasis Area Severity Index (l'indice d'étendue et de gravité du psoriasis) ; PGA = Physician's Global Assessment (évaluation globale du médecin) ; ^a Supériorité de Skilarence *versus* placebo avec une différence de 22,2 % pour le score PASI 75 et 20,0 % pour le score PGA « blanchi » ou « presque blanchi », supériorité du Fumaderm vs placebo avec une différence de 25,0 % pour le score PASI 75 et 24,4 % pour le score PGA « blanchi » ou « presque blanchi » ; ^b Non-infériorité du Skilarence vs. Fumaderm avec une différence de - 2,8 % pour le score PASI 75 et - 4,4 % pour le score PGA « blanchi » ou « presque blanchi ».

Une tendance a été observée au niveau du critère d'évaluation de l'efficacité, la variation moyenne en % du score PASI par rapport à l'état initial dans l'étude, indiquant le début d'une réponse clinique à Skilarence dès la semaine 3 (- 11,8 %) qui est devenue statistiquement significative comparée au placebo à la semaine 8 (- 30,9 %). Une amélioration supplémentaire a été observée à la semaine 16 (- 50,8 %).

Les effets bénéfiques du traitement par Skilarence ont également été confirmés par les améliorations perçues par les patients au niveau de leur qualité de vie. À la semaine 16, les patients traités par Skilarence avaient un score DLQI moyen inférieur en comparaison au placebo (5,4 contre 8,8).

L'effet rebond (défini comme une aggravation de la valeur du score PASI \geq 125 % de la valeur à l'état initial dans l'étude) a été évalué 2 mois après l'arrêt du traitement et il apparaît que ceci ne soit pas un problème avec les esters d'acide fumarique, car documenté chez très peu de patients (1,1 % sous Skilarence et 2,2 % sous comparateur actif, comparativement aux 9,3 % dans le groupe placebo).

Le maintien de l'efficacité a été observé pendant le traitement à long terme par des produits contenant du fumarate de diméthyle. Dans les études de pharmacocinétique et les études cliniques, il a été démontré que l'exposition systémique, l'efficacité et la sécurité de Skilarence étaient comparables à celles du comparateur actif contenant du fumarate de diméthyle. Il est donc vraisemblable que l'efficacité à long terme de Skilarence soit également comparable à celle des produits contenant du fumarate de diméthyle.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Skilarence dans

tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le psoriasis (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale, le fumarate de diméthyle n'est pas détectable dans le plasma car il est rapidement hydrolysé par les estérases pour être transformé en son métabolite actif le monométhyl fumarate. Après administration par voie orale d'un seul comprimé de Skilarence 120 mg chez des sujets sains, le monométhyl fumarate a atteint des pics de concentration plasmatique d'environ 1 325 ng/ml et de 1 311 ng/ml à jeun ou après un repas, respectivement. La prise de Skilarence avec de la nourriture a retardé la t_{max} du monométhyl fumarate de 3,5 à 9,0 heures.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques du monométhyl fumarate est d'environ 50 %. Le fumarate de diméthyle ne montre aucune affinité de liaison aux protéines sériques, ce qui pourrait contribuer davantage à son élimination rapide de la circulation.

Biotransformation

La biotransformation du fumarate de diméthyle n'implique pas les isoenzymes du cytochrome P450. Les études *in vitro* ont montré que le monométhyl fumarate à dose thérapeutique n'inhibe pas ou n'induit pas les enzymes du cytochrome P450, il n'est ni un substrat, ni un inhibiteur de la glycoprotéine-P, ni un inhibiteur des transporteurs d'efflux et d'influx les plus fréquents. Les études *in vitro* ont montré que le fumarate de diméthyle à dose thérapeutique n'inhibe pas le CYP3A4/5, ni le BCRP et est un inhibiteur faible de la glycoprotéine P.

Les études *in vitro* ont montré que l'hydrolyse du fumarate de diméthyle en monométhyl fumarate se produit rapidement au pH 8 (pH de l'intestin grêle), mais pas au pH 1 (pH de l'estomac). Une partie du fumarate de diméthyle total est hydrolysée par les estérases et par le milieu alcalin de l'intestin grêle, tandis que la quantité restante passe dans le sang par la veine porte. D'autres études ont montré que le fumarate de diméthyle (et dans une moindre mesure le monométhyl fumarate) réagit partiellement avec le glutathion réduit pour former un adduit. Ces adduits ont été décelés lors des études animales au niveau de la muqueuse intestinale de rats et dans une moindre mesure dans le sang de la veine porte. Le fumarate de diméthyle non conjugué ne peut toutefois être détecté dans le plasma d'animaux ou de patients atteints de psoriasis suite à une administration orale. En revanche, le monométhyl fumarate non conjugué est détecté dans le plasma. Un métabolisme additionnel se produit par oxydation via le cycle de l'acide tricarboxylique, formant du dioxyde de carbone et de l'eau.

Élimination

La libération de CO₂ par exhalation résultant du métabolisme du monométhyl fumarate est la principale voie d'élimination ; seules de petites quantités de monométhyl fumarate sont excrétées par voie urinaire ou fécale. La part de fumarate de diméthyle qui réagit avec le glutathion, formant un adduit, est ensuite métabolisée en acide mercapturique, qui est excrété par voie urinaire.

La demi-vie d'élimination terminale apparente du monométhyl fumarate est d'environ 2 heures.

Linéarité/non-linéarité

Malgré la variabilité inter-individuelle élevée, l'exposition mesurée par l'ASC et la C_{max} était généralement proportionnelle à la dose après administration d'une dose unique de 4 x 30 mg de fumarate de diméthyle (dose totale de 120 mg) et de 2 x 120 mg de fumarate de diméthyle (dose totale de 240 mg).

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les insuffisants rénaux. Cependant, l'élimination par voie rénale jouant un rôle mineur dans la clairance totale du plasma, il est peu probable que l'insuffisance rénale puisse affecter les caractéristiques pharmacocinétiques de Skilarence (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les insuffisants hépatiques. Toutefois, le fumarate de diméthyle étant métabolisé par les estérases et le milieu alcalin de l'intestin grêle sans implication du cytochrome P450, il n'est pas attendu d'incidence sur l'exposition en cas d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie

Le rein a été identifié comme organe cible principal de toxicité des études non cliniques. Les effets rénaux observés chez les chiens ont montré une hypertrophie tubulaire minimale à modérée, une augmentation de l'incidence et de la sévérité de la vacuolisation tubulaire et une dégénérescence tubulaire minimale à légère, qui ont été considérées pertinentes sur le plan toxicologique. La dose sans effet toxique observable (*no-observed adverse-effect-level*, NOAEL) après 3 mois de traitement était de 30 mg/kg/jour, ce qui correspond à 2,9 fois et 9,5 fois l'exposition systémique chez l'être humain à la dose recommandée la plus élevée (720 mg/jour), en termes d'ASC et de C_{max} , respectivement.

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude sur la fertilité ou sur le développement prénatal ou postnatal n'a été menée avec Skilarence.

Il n'y a pas eu d'effet sur le poids fœtal ni de malformation liés à l'administration maternelle de fumarate de diméthyle durant l'étude sur le développement embryo-fœtal chez les rats. Cependant, un nombre accru de fœtus présentant des variations de « lobe hépatique surnuméraire » et « d'alignement iliaque anormal » aux doses toxiques pour la mère a été observé. La dose sans effet toxique observable, NOAEL (toxicité maternelle et embryo-fœtale) était de 40 mg/kg/jour, correspondant à 0,2 fois et 2,0 fois l'exposition systémique chez l'être humain à la dose recommandée la plus élevée (720 mg/jour), en termes d'ASC et de C_{max} , respectivement.

Chez le rat, il a été démontré que le fumarate de diméthyle traverse la membrane placentaire et pénètre dans le sang fœtal.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec Skilarence. Selon les données disponibles suggérant que les esters d'acide fumarique pourraient activer les voies cellulaires liées au développement de tumeurs rénales, le potentiel d'activité carcinogène du fumarate de diméthyle administré par voie exogène sur les reins ne peut être exclu.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Skilarence 30 mg et 120 mg comprimés gastrorésistants

Noyau

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Skilarence 30 mg comprimés gastrorésistants

Enrobage

Copolymère acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1:1)
Talc
Citrate de triéthyle
Dioxyde de titane (E171)
Siméthicone

Skilarence 120 mg comprimés gastrorésistants

Enrobage

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)
Talc
Citrate de triéthyle
Dioxyde de titane (E171)
Siméthicone
Carmin d'indigo (E132)
Hydroxyde de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Skilarence 30 mg comprimés gastrorésistants

42, 70 et 210 comprimés gastrorésistants sous plaquettes thermoformées en PVC/PVDC-aluminium.

Skilarence 120 mg comprimés gastrorésistants

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 et 400 comprimés gastrorésistants sous plaquettes thermoformées en PVC/PVDC-aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Espagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1201/001
EU/1/17/1201/002
EU/1/17/1201/003
EU/1/17/1201/004
EU/1/17/1201/005
EU/1/17/1201/006
EU/1/17/1201/007
EU/1/17/1201/008
EU/1/17/1201/009
EU/1/17/1201/010
EU/1/17/1201/011
EU/1/17/1201/012
EU/1/17/1201/013
EU/1/17/1201/014

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

Date de première autorisation : 23 juin 2017
Date du dernier renouvellement : 21 février 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2024

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