

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **SANDOZ DIMETHYL FUMARATE**

fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée

capsules à libération retardée, 120 mg et 240 mg, orale

Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs

Sandoz Canada Inc.
110, Rue de Lauzon
Boucherville, QC, Canada
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :
4 octobre 2021

Date de révision :
2 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 277344

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	05/2022
2 CONTRE-INDICATIONS	05/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	05/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11/2023
7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique	05/2022
7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire	05/2022
8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	11/2023
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie	11/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7

6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1	Populations particulières.....	15
7.1.1	Femmes enceintes.....	15
7.1.2	Allaitement.....	16
7.1.3	Enfants	16
7.1.4	Personnes âgées.....	16
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	16
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	17
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	21
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	22
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	23
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	23
9.4	Interactions médicament-médicament	24
9.5	Interactions médicament-aliment	27
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
10.1	Mode d'action	27
10.2	Pharmacodynamie.....	28
10.3	Pharmacocinétique.....	29
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	32
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		34
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	34
14	ESSAIS CLINIQUES	34
14.1	Essais cliniques par indication	34
14.3	Études comparatives de biodisponibilité.....	39

15	MICROBIOLOGIE	41
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	41
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	44
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	45

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Sandoz Dimethyl Fumarate (fumarate de diméthyle) est indiqué en monothérapie pour :

- le traitement de la sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente, afin de réduire la fréquence des exacerbations cliniques et de retarder la progression de l'incapacité.

L'efficacité de Sandoz Dimethyl Fumarate dans les cas de sclérose en plaques progressive d'emblée n'a pas été établie.

Pour prescrire Sandoz Dimethyl Fumarate, il faut avoir de l'expérience dans le diagnostic et la prise en charge de la sclérose en plaques.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de fumarate de diméthyle dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques sur le fumarate de diméthyle ne comptaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si l'innocuité et l'efficacité de fumarate de diméthyle chez les patients de cet âge diffèrent de celles chez les patients plus jeunes. Les médecins qui choisissent de traiter des patients âgés doivent tenir compte de la fréquence accrue de maladies coexistantes dans cette population, de la prudence requise dans l'administration de pharmacothérapies concomitantes et de la nécessité possible d'une surveillance plus étroite et assidue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Sandoz Dimethyl Fumarate (fumarate de diméthyle) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Populations particulières:

- *Insuffisance rénale ou hépatique* : Le fumarate de diméthyle n'a pas fait l'objet d'études chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Le profil pharmacocinétique et le métabolisme de fumarate de diméthyle observés chez des adultes en santé ne laissent présager aucun effet sur l'exposition au fumarate de monométhyle. Par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. Il faut tout de même faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une atteinte rénale ou hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).
- *Enfants* : Sandoz Dimethyl Fumarate n'est pas indiqué chez les enfants (voir [1 INDICATIONS, 1.1 Enfants](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Enfants](#)).
- *Personnes âgées* : Les études cliniques sur le fumarate de diméthyle comptaient un nombre limité de patients âgés de 55 ans ou plus et ne comptaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si l'innocuité et l'efficacité de fumarate de diméthyle chez les patients de cet âge diffèrent de celles chez les patients plus jeunes. Étant donné le mode d'action du médicament, un ajustement de la dose chez les patients âgés ne serait aucunement nécessaire. Les médecins qui choisissent de traiter des patients âgés doivent tenir compte de la fréquence accrue de maladies coexistantes dans cette population, de la prudence requise dans l'administration de pharmacothérapies concomitantes et de la nécessité possible d'une surveillance plus étroite et assidue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- **Dose initiale** : Au départ, il faut prendre Sandoz Dimethyl Fumarate à raison de 120 mg deux fois par jour, par voie orale : dose totale de 240 mg par jour.
- **Dose habituelle** : Au bout de 7 jours, il faut passer à la dose recommandée de 240 mg deux fois par jour, par voie orale : dose totale de 480 mg par jour.

On peut revenir temporairement à la dose de 120 mg deux fois par jour (dose totale de 240 mg par jour) pour réduire la fréquence des bouffées vasomotrices et des effets secondaires gastro-intestinaux. Au bout d'un mois au maximum, il faut recommencer la prise orale de 240 mg deux fois par jour.

Sandoz Dimethyl Fumarate peut se prendre avec ou sans nourriture. Dans le cas des patients

présentant des effets secondaires gastro-intestinaux, le fait de prendre Sandoz Dimethyl Fumarate avec des aliments pourrait en accroître la tolérabilité.

Lors d'une étude de 4 jours menée auprès de volontaires en bonne santé, l'administration de 325 mg d'acide acétylsalicylique en comprimés non entérosolubles avant la prise du fumarate de diméthyle a réduit la fréquence et la sévérité des bouffées vasomotrices. L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à long terme pour maîtriser les bouffées vasomotrices n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

Sandoz Dimethyl Fumarate se prend par voie orale, avec ou sans nourriture.

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

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été signalés. Les symptômes décrits dans ces cas concordaient avec le profil d'effets indésirables connu du fumarate de diméthyle. Autant que l'on sache, il n'existe pas d'antidote ni d'intervention thérapeutique pour accélérer l'élimination du fumarate de diméthyle. Advenant une surdose, il est recommandé d'instaurer un traitement cliniquement indiqué en fonction des symptômes. On n'a pas évalué de façon adéquate l'innocuité de doses cumulatives dépassant 720 mg par jour (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à libération retardée, 120 mg et 240 mg	<p>Citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique - acrylate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique - méthacrylate de méthyl, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, laurylsulfate de sodium, monostéarate de glycérol, polysorbate 80, stéarylfumarate de sodium, talc.</p> <p>L'enveloppe de la capsule contient de la gélatine, ainsi que les colorants suivants : bleu brillant FCF, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune.</p> <p>L'encre d'impression contient la gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, et propylène glycol.</p>

Description

Sandoz Dimethyl Fumarate se présente sous forme de granules enrobés de polymères gastro-résistants dans des capsules à enveloppe dure à base de gélatine. Chaque capsule contient 120 mg ou 240 mg de fumarate de diméthyle.

120 mg

Capsules : Ont la tête verte et le corps blanc avec une impression sur le corps «120 mg».

Emballage : Boîtes de 56 capsules : quatre plaquettes alvéolées de 14 capsules

Les capsules en plaquettes alvéolées sur aluminium PVC/PVDC sont placées dans une boîte en carton.

240 mg

Capsules : Ont la tête verte claire et le corps vert clair avec une impression sur le corps «240 mg ».

Emballage : Boîtes de 56 capsules : : quatre plaquettes alvéolées de 14 capsules

Les capsules en plaquettes alvéolées sur aluminium PVC/PVDC sont placées dans une boîte en carton.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'utilisation simultanée d'autres dérivés de l'acide fumarique (topiques ou systémiques) pendant le traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate est déconseillée.

Gastro-intestinal

Sandoz Dimethyl Fumarate peut causer des troubles gastro-intestinaux. Lors des études cliniques contrôlées par placebo et menées auprès de patients atteints de la sclérose en plaques, 48 % des patients traités par fumarate de diméthyle ont présenté des effets indésirables gastro-intestinaux, comparativement à 36 % des patients sous placebo. La fréquence accrue de troubles gastro-intestinaux associée au traitement par fumarate de diméthyle était principalement attribuable à la fréquence plus élevée des cas de nausées, de vomissements, de diarrhée, de douleur abdominale, de douleur abdominale haute et de dyspepsie. On a aussi signalé des cas de gastro-entérite plus fréquemment chez les patients traités par fumarate de diméthyle que chez ceux ayant reçu le placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

La prise de Sandoz Dimethyl Fumarate avec des aliments ou un retour temporaire à la dose de 240 mg/jour pourraient accroître la tolérabilité chez les patients présentant des effets indésirables gastro-intestinaux (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

L'emploi de Sandoz Dimethyl Fumarate n'ayant pas été évalué chez des patients présentant une grave affection gastro-intestinale évolutive, la prudence est de mise lors du traitement de ces patients.

Hématologique

Sandoz Dimethyl Fumarate (fumarate de diméthyle) pourrait faire baisser la numération lymphocytaire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)). Lors des études contrôlées par placebo menées chez des patients atteints de la SEP, la numération lymphocytaire moyenne a diminué d'environ 30 % par rapport au départ pendant la première année de traitement par fumarate de diméthyle puis s'est stabilisée, demeurant à ce niveau moins élevé pendant toute la durée du traitement. Six pour cent (6 %) des patients sous fumarate de diméthyle et moins de 1 % des patients sous placebo ont présenté des lymphocytémies inférieures à $0,5 \times 10^9/L$ (la limite inférieure de la normale est de $0,91 \times 10^9/L$). Dans le cadre d'études cliniques contrôlées et non contrôlées, 9 % des patients ont présenté des lymphocytémies de $0,5 \times 10^9/L$ ou plus, mais inférieures à $0,8 \times 10^9/L$ pendant au moins six mois. Deux pour cent (2 %) des patients ont présenté des lymphocytémies inférieures à $0,5 \times 10^9/L$ pendant au moins six mois et chez ces patients, la numération lymphocytaire est demeurée inférieure à $0,5 \times 10^9/L$ d'après la majorité des vérifications effectuées au fil du traitement. Quatre semaines après l'arrêt du traitement par fumarate de diméthyle, la numération lymphocytaire moyenne a augmenté, mais sans atteindre les valeurs initiales.

Pour connaître les délais de rétablissement médians estimés des lymphocytes au cours des 24 semaines suivant l'arrêt du fumarate de diméthyle, voir la section [10.2 Pharmacodynamie](#).

Il est recommandé de prendre les précautions suivantes :

- Avant d'instaurer le traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate, obtenir la formule sanguine complète (FSC) du patient, y compris la numération lymphocytaire, si le bilan sanguin le plus récent remonte à plus de six mois. Il est recommandé d'obtenir la FSC à nouveau, y compris la numération lymphocytaire, après six mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois par la suite, et si le bilan est cliniquement indiqué.
- Songer à interrompre le traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate chez les patients dont la numération lymphocytaire demeure inférieure à $0,5 \times 10^9/L$ pendant plus de six mois.
- Réévaluer le rapport avantages-risques chez les patients présentant une lymphopénie modérée pendant plus de six mois.
- Chez les patients dont la numération lymphocytaire est inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN) selon la plage de référence du laboratoire local, il est recommandé de vérifier régulièrement le nombre absolu de lymphocytes. D'autres facteurs susceptibles d'augmenter davantage le risque individuel de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) doivent être pris en compte (voir également la section [Leucoencéphalopathie multifocale progressive](#) ci-dessous).
- Dans tous les cas de lymphopénie, la numération lymphocytaire doit faire l'objet d'une surveillance jusqu'au rétablissement de la lymphocytémie initiale. Lorsque le traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate est interrompu, la décision de le reprendre ou non ultérieurement doit être personnalisée en fonction des circonstances cliniques.
- Il est également conseillé d'obtenir la FSC avant de faire passer les patients à d'autres traitements susceptibles de réduire la numération lymphocytaire, pour éviter d'exposer les patients à des effets additifs sur le système immunitaire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)).
- Les patients présentant une faible numération lymphocytaire au départ ainsi que les patients suivant d'autres traitements immunomodulateurs ont été exclus des essais cliniques portant sur l'utilisation de fumarate de diméthyle dans la sclérose en plaques. L'emploi de Sandoz Dimethyl Fumarate n'est pas recommandé chez les patients dont le système immunitaire est déjà compromis par d'autres traitements (antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, par exemple) ou affections (un syndrome d'immunodéficience, par exemple), en raison du risque possible d'effets additifs sur le système immunitaire.

Hépatique/biliaire

Lors des études cliniques menées auprès de patients atteints de la sclérose en plaques, des élévations dans les taux des transaminases hépatiques (GPT et SGOT) supérieures à 1 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et inférieures à 3 fois la LSN sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par fumarate de diméthyle que chez les patients sous placebo. La fréquence accrue de l'élévation des transaminases hépatiques chez les patients traités par fumarate de diméthyle par rapport aux patients sous placebo a été surtout observée pendant les six premiers mois de traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Transaminases hépatiques](#)).

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

Il faut mettre fin au traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate si on soupçonne une atteinte hépatique cliniquement significative attribuable à Sandoz Dimethyl Fumarate.

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

Immunitaire

Infections : Il faut éviter d'instaurer un traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate en présence de signes et de symptômes d'une infection grave.

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

Zona (herpès zoster) et autres infections opportunistes graves : Des cas de zona sont survenus chez des patients traités par fumarate de diméthyle. Bien que la majorité des cas n'aient pas été graves, des cas graves ont été signalés, notamment sous forme de zona disséminé, d'infection herpétique du nerf ophtalmique, de méningo-encéphalite causée par le virus du zona et de méningo-myélite d'origine herpétique. Ces infections pourraient survenir à tout moment pendant le traitement. Il convient de surveiller l'apparition des signes et symptômes de zona chez les patients sous Sandoz Dimethyl Fumarate. Advenant la survenue du zona, il faudra administrer le traitement approprié.

D'autres infections opportunistes graves sont survenues chez des patients traités par fumarate de diméthyle, notamment des cas d'infections virales (virus de l'herpès simplex, virus du Nil occidental, cytomégalo-virus), fongiques (*Candida* et *Aspergillus*) et bactériennes (*Nocardia*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*). Ces infections ont été signalées chez des patients présentant un nombre absolu de lymphocytes (NAL) réduit ainsi que chez des patients dont le NAL était normal. Ces infections ont touché le cerveau, les méninges, la moelle épinière, le tractus gastro-intestinal, les poumons, la peau, les yeux et les oreilles. Les patients qui présentent des signes et symptômes correspondant à l'une de ces infections doivent faire l'objet d'une évaluation diagnostique rapide et recevoir un traitement approprié.

En présence d'une infection grave, il faut songer à interrompre le traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate jusqu'à ce que l'infection soit résolue (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Vaccinations : Lors des études cliniques, on n'a pas évalué l'innocuité de l'administration de vaccins vivants atténués pendant un traitement par fumarate de diméthyle. Les vaccins vivants s'accompagnent d'un risque possible d'infection clinique et sont déconseillés pendant le traitement par fumarate de diméthyle. L'efficacité des vaccins administrés pendant un traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate n'a pas été évaluée lors des études cliniques.

Hypersensibilité et réactions anaphylactiques : Lors des essais cliniques, trois des 2 560 patients traités par fumarate de diméthyle ont présenté de graves bouffées vasomotrices qui étaient probablement la manifestation d'une réaction d'hypersensibilité ou d'une réaction anaphylactoïde. La vie des trois patients n'était pas en danger, mais ils ont dû être hospitalisés. Des cas de réaction d'hypersensibilité, d'œdème de Quincke et de réaction anaphylactique ont été signalés depuis la commercialisation du produit (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Ces réactions se sont généralement présentées après la première dose, mais pourraient survenir à tout moment pendant le traitement; il se peut qu'elles soient graves et elles pourraient même mettre la vie du patient en danger. Les prescripteurs et les patients devraient tenir compte de la possibilité d'un scénario semblable advenant des bouffées vasomotrices intenses. Le patient doit recevoir comme consigne de cesser de prendre Sandoz Dimethyl Fumarate et d'obtenir des soins médicaux immédiatement advenant l'apparition de signes ou symptômes d'anaphylaxie ou d'œdème de Quincke. Le cas échéant, la réinstauration du traitement est déconseillée.

Surveillance et tests de laboratoire

Il est recommandé d'obtenir la formule sanguine complète (FSC) du patient, y compris la numération lymphocytaire (bilan effectué il y a six mois ou moins), avant d'instaurer le traitement pour déterminer si la numération lymphocytaire est faible au départ, car Sandoz Dimethyl Fumarate pourrait faire baisser la numération lymphocytaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)). Il est recommandé d'obtenir la FSC à nouveau, y compris la numération lymphocytaire, après six mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois par la suite, et si le bilan est cliniquement indiqué (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)).

Il est conseillé de faire analyser l'urine avant l'instauration du traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate, après six mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois pendant le traitement, et si l'analyse est cliniquement indiquée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)).

Il est conseillé de vérifier les transaminases hépatiques avant l'instauration du traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate, le bilan le plus récent ne devant pas remonter à plus de six mois. Il est recommandé de révéifier les transaminases après six mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois pendant le traitement, et si l'analyse est cliniquement indiquée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) est survenue chez des patients qui prenaient fumarate de diméthyle, en présence d'une lymphopénie ($< 0,91 \times 10^9/L$), y compris chez des patients ne prenant pas en même temps des médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ou n'ayant pas pris de tels médicaments dans le passé (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Ces cas de LMP sont survenus le plus souvent en présence d'une lymphopénie modérée ou grave prolongée. La LMP est une infection virale opportuniste du cerveau causée par le virus JC (VJC) qui survient habituellement chez des patients immunodéprimés. La LMP peut entraîner une incapacité grave ou le décès.

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

personnalité.

À l'heure actuelle, il n'y a pas de moyen fiable de prévenir la LMP ni de la traiter adéquatement si elle survient. Il est conseillé de vérifier régulièrement la numération lymphocytaire chez les patients prenant Sandoz Dimethyl Fumarate et, à titre préventif, il faut songer à interrompre le traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate chez les patients dont la numération lymphocytaire demeure inférieure à $0,5 \times 10^9/L$ pendant plus de six mois (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

Rénal

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

Il est conseillé de faire analyser l'urine avant l'instauration du traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate, l'analyse la plus récente ne devant pas remonter à plus de six mois. Il est recommandé de refaire analyser l'urine après six mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois pendant le traitement, et si l'analyse est cliniquement indiquée.

On n'a pas évalué l'emploi de fumarate de diméthyle chez des patients qui prennent des médicaments à usage chronique et associés à un risque possible de néphrotoxicité (aminoglycosides, diurétiques, AINS ou lithium, par exemple). Par conséquent, l'utilisation de Sandoz Dimethyl Fumarate commande la prudence chez de tels patients.

Vasculaire

Sandoz Dimethyl Fumarate peut causer des bouffées vasomotrices (par exemple, chaleur, rougeur de la face et du cou, démangeaison, sensation de brûlure). Lors des études cliniques contrôlées par placebo et menées auprès de patients atteints de la sclérose en plaques, 34 % des patients traités par fumarate de diméthyle ont présenté des bouffées vasomotrices, comparativement à 5 % des patients sous placebo. Chez les sujets ayant présenté des bouffées vasomotrices, elles ont généralement fait leur apparition peu après l'instauration du traitement par fumarate de diméthyle et se sont habituellement atténuées ou résolues au fil du temps (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). Dans la majorité des cas, les épisodes de bouffées vasomotrices ont été d'intensité légère à modérée. Chez les patients présentant des bouffées vasomotrices intenses, il faut songer à la possibilité qu'il s'agisse de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactoïdes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

La prise de fumarate de diméthyle avec des aliments, l'administration de 325 mg d'acide acétylsalicylique en comprimés non entérosolubles avant la prise de fumarate de diméthyle ou un retour temporaire à la dose de 240 mg/jour pourraient réduire la fréquence des bouffées

vasomotrices (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à long terme pour maîtriser les bouffées vasomotrices est déconseillée (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

7.1 Populations particulières

Insuffisance hépatique : L'innocuité de Sandoz Dimethyl Fumarate n'a pas été évaluée en présence d'une insuffisance hépatique et on ignore si cette comorbidité accroît le risque d'une élévation des transaminases hépatiques ou d'autres effets indésirables pendant un traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate. L'emploi de Sandoz Dimethyl Fumarate commande donc la prudence en présence d'une insuffisance hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire; Surveillance et tests de laboratoire; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)).

Insuffisance rénale : L'innocuité de Sandoz Dimethyl Fumarate n'a pas été évaluée en présence d'une insuffisance rénale et on ignore si cette comorbidité accroît le risque d'effets indésirables rénaux ou d'autres effets indésirables pendant un traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate. L'emploi de Sandoz Dimethyl Fumarate commande donc la prudence en présence d'une insuffisance rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal; Surveillance et tests de laboratoire; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques; 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)).

7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi du fumarate de diméthyle chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées. Advenant une grossesse, le traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate ne doit être envisagé que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

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

7.1.2 Allaitement

On ignore si le fumarate de diméthyle ou ses métabolites passent dans le lait humain. Vu que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, l'administration de Sandoz Dimethyl Fumarate pendant l'allaitement commande la prudence.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Sandoz Dimethyl Fumarate dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques sur le fumarate de diméthyle ne comptaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si l'innocuité et l'efficacité de fumarate de diméthyle chez les patients de cet âge diffèrent de celles chez les patients plus jeunes. Les médecins qui choisissent de traiter des patients âgés doivent tenir compte de la fréquence accrue de maladies coexistantes dans cette population, de la prudence requise dans l'administration de pharmacothérapies concomitantes et de la nécessité possible d'une surveillance plus étroite et assidue (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans le cadre d'études contrôlées ou non par placebo, un total de 2 513 patients ont reçu fumarate de diméthyle. Parmi eux, 1 169 ont reçu pendant au moins 5 ans le traitement par fumarate de diméthyle, et 426 l'ont reçu pendant au moins 10 ans. L'expérience dans les études cliniques non contrôlées correspond à celle des études cliniques contrôlées par placebo.

Dans le cadre des deux études de phase III contrôlées par placebo, 1 529 patients ont reçu fumarate de diméthyle, ce qui donne une exposition globale de 2 371 années-personnes. Les effets indésirables décrits ci-après sont basés sur les données relatives au profil d'innocuité recueillies auprès de 769 patients traités avec fumarate de diméthyle à raison de 240 mg deux fois par jour et auprès de 771 patients ayant reçu un placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à la prise de fumarate de diméthyle (fréquence > 10 %) étaient les bouffées vasomotrices et les troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, douleur abdominale et douleur abdominale haute). Dans la majorité des

cas, les effets n'ont pas été graves. Les effets ayant été le plus souvent signalés comme motifs d'abandon du traitement (fréquence > 1 %) chez les patients traités par fumarate de diméthyle étaient les bouffées vasomotrices (3 %) et les troubles gastro-intestinaux (4 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le tableau 1 énumère les effets indésirables survenus en cours de traitement à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients traités par le fumarate de diméthyle et à une fréquence plus élevée d'au moins 1 % dans le groupe sous fumarate de diméthyle que chez les sujets sous placebo, dans le cadre des deux études de phase III contrôlées par placebo.

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

Effet indésirable	Placebo n=771 (%)	Fumarate de diméthyle à 240 mg 2 f.p.j. n=769 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Lymphopénie	2 (0,3 %)	18 (2,3 %)
Numération de lymphocytes diminuée	1 (0,1 %)	9 (1,2 %)
Affections endocriniennes		
Microalbuminurie	24 (3,1 %)	35 (4,6 %)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	83 (10,8 %)	107 (13,9 %)
Nausées	67 (8,7 %)	93 (12,1 %)
Douleur abdominale haute	45 (5,8 %)	76 (9,9 %)
Douleur abdominale	37 (4,8 %)	73 (9,5 %)
Vomissements	37 (4,8 %)	65 (8,5 %)
Dyspepsie	20 (2,6 %)	35 (4,6 %)

Effet indésirable	Placebo n=771 (%)	Fumarate de diméthyle à 240 mg 2 f.p.j. n=769 (%)
Gastrite	11 (1,4 %)	22 (2,9 %)
Gêne abdominale	11 (1,4 %)	19 (2,5 %)
Trouble gastro-intestinal	8 (1,0 %)	18 (2,3 %)
Bouche sèche	6 (0,8 %)	16 (2,1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Sensation de chaud	2 (0,3 %)	15 (2,0 %)
Affections du système immunitaire		
Dermatite allergique	5 (0,6 %)	13 (1,7 %)
Hypersensibilité	2 (0,3 %)	11 (1,4 %)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	159 (20,6 %)	170 (22,1 %)
Infection des voies aériennes supérieures	87 (11,3 %)	99 (12,9 %)
Gastro-entérite	28 (3,6 %)	42 (5,5 %)
Otite moyenne	1 (0,1 %)	10 (1,3 %)
Investigations		
Albumine urinaire présente	27 (3,5 %)	46 (6,0 %)
Alanine aminotransférase augmentée	38 (4,9 %)	45 (5,9 %)
Aspartate aminotransférase augmentée	18 (2,3 %)	33 (4,3 %)
Présence de sang dans l'urine	7 (0,9 %)	16 (2,1 %)
Parathormone sanguine augmentée	6 (0,8 %)	15 (2,0 %)
Globules blancs diminués	1 (0,1 %)	13 (1,7 %)
Poids diminué	3 (0,4 %)	11 (1,4 %)
Affections du système nerveux		
Sensation de brûlure	13 (1,7 %)	21 (2,7 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Rhinorrhée	8 (1,0 %)	15 (2,0 %)
Affections du rein et des voies urinaires		
Infection des voies urinaires	95 (12,3 %)	107 (13,9 %)
Protéinurie	59 (7,7 %)	67 (8,7 %)

Effet indésirable	Placebo n=771 (%)	Fumarate de diméthyle à 240 mg 2 f.p.j. n=769 (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	30 (3,9 %)	62 (8,1 %)
Éruption cutanée	26 (3,4 %)	58 (7,5 %)
Érythème	10 (1,3 %)	36 (4,7 %)
Dysesthésie	5 (0,6 %)	12 (1,6 %)
Affections vasculaires		
Bouffées vasomotrices	33 (4,3 %)	265 (34,5 %)
Bouffée de chaleur	16 (2,1 %)	52 (6,8 %)

Bouffées vasomotrices : Lors des études contrôlées par placebo, 34 % des patients traités par fumarate de diméthyle ont présenté des bouffées vasomotrices, comparativement à 5 % des patients sous placebo. La fréquence des cas de bouffées vasomotrices (par exemple, chaleur, rougeur de la face et du cou, démangeaison, sensation de brûlure) était plus élevée au début du traitement (surtout pendant le premier mois) et diminuait avec le temps. Dans la majorité des cas, les épisodes de bouffées vasomotrices ont été d'intensité légère à modérée. Parmi l'ensemble de patients traités par le fumarate de diméthyle, 3 % ont abandonné le traitement en raison des bouffées vasomotrices, comparativement à un taux d'abandons inférieur à 1 % chez les sujets sous placebo. Moins de 1 % des patients traités par le fumarate de diméthyle ont présenté des bouffées vasomotrices graves, caractérisées par un érythème généralisé, une éruption cutanée et/ou un prurit (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Vasculaire](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Gastro-intestinal : Lors des études contrôlées par placebo, 48 % des patients traités par le fumarate de diméthyle ont présenté des effets indésirables gastro-intestinaux, comparativement à 36 % des patients sous placebo. Quand on a comparé les patients traités par fumarate de diméthyle aux patients sous placebo, la fréquence des troubles gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, douleur abdominale haute et dyspepsie) était plus élevée au début du traitement (surtout pendant le premier mois) et diminuait habituellement avec le temps. Parmi les patients traités par fumarate de diméthyle, 4 % ont abandonné le traitement en raison des troubles gastro-intestinaux, comparativement à moins de 1 % des patients sous placebo. Moins de 1 % des patients traités par fumarate de diméthyle ont présenté des cas graves de troubles gastro-intestinaux particuliers, notamment une gastro-entérite ou une gastrite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Infections : La fréquence des infections (60 % c. 56 %) et des infections graves (2 % c. 1 %) était semblable chez les patients sous fumarate de diméthyle et dans le groupe placebo, respectivement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Infections](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)).

Transaminases hépatiques : Lors des études contrôlées par placebo, on a observé des élévations dans les taux des transaminases hépatiques. Dans la majorité des cas, ces élévations étaient inférieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Une élévation de l'alanine aminotransférase (aussi appelée glutamate pyruvate transaminase ou GPT) supérieure à 1 fois la LSN et inférieure à 3 fois la LSN s'est produite chez 42 % des patients traités par fumarate de diméthyle et chez 31 % des patients sous placebo. Une élévation de l'aspartate aminotransférase (aussi appelée sérum glutamo-oxalacétique transaminase ou SGOT) supérieure à 1 fois la LSN et inférieure à 3 fois la LSN s'est produite chez 24 % des patients traités par fumarate de diméthyle et chez 19 % des patients sous placebo. La fréquence accrue de l'élévation des transaminases hépatiques chez les patients traités par fumarate de diméthyle par rapport aux patients sous placebo a été surtout observée pendant les six premiers mois de traitement. Le taux d'abandons du traitement attribuables à l'élévation des transaminases hépatiques était inférieur à 1 %, tant chez les patients sous fumarate de diméthyle que chez ceux sous placebo. Pendant les études contrôlées par placebo, il n'y a pas eu de cas où une élévation des transaminases supérieure ou égale à 3 fois la LSN a été accompagnée d'une augmentation de la bilirubine totale dépassant 2 fois la LSN (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire; Surveillance et tests de laboratoire](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)).

Rénal : Des cas de protéinurie (protéinurie, microalbuminurie et présence d'albumine dans l'urine) ont été signalés légèrement plus souvent chez les patients traités par fumarate de diméthyle que chez les patients sous placebo (Tableau 1). L'incidence globale des effets indésirables rénaux et urinaires, y compris les effets indésirables graves et les effets indésirables menant à l'arrêt du traitement, était semblable, que les patients aient reçu le fumarate de diméthyle ou le placebo. Aucun cas d'insuffisance rénale grave n'a été signalé. Lors des analyses d'urine, la proportion de patients ayant des valeurs protéiques de 1+ ou plus était semblable dans les deux groupes, soit de 43 % chez les sujets sous fumarate de diméthyle et de 40 % chez les sujets sous placebo. Les observations de protéinurie en laboratoire n'ont généralement pas été progressives. Les cas de cétonurie ont été plus fréquents chez les patients traités par le fumarate de diméthyle que chez ceux recevant le placebo, mais ils n'ont pas été associés à une augmentation des autres effets indésirables rénaux ou urinaires (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#)).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

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

Affections hématologiques et du système lymphatique : éosinophilie

Affections cardiaques : extrasystoles supraventriculaires, bloc auriculoventriculaire du premier degré, angine de poitrine

Affections gastro-intestinales : parodontite, caries dentaires, intoxication alimentaire, défécation impérieuse, éructation

Troubles généraux : douleur thoracique non cardiaque, malaise

Affections hépatobiliaires : trouble du foie

Affections du système immunitaire : allergie alimentaire

Infections et infestations : conjonctivite infectieuse, cellulite, trachéite

Lésions, intoxications et complications d'interventions : fracture du pied, fracture de cheville

Investigations : bêta-2 microglobuline augmentée, neutrophiles diminués, potassium sanguin augmenté

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, raideur articulaire

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

Affections du système nerveux : dysgueusie, dysarthrie, migraine accompagnée (avec aura), trouble cognitif

Affections psychiatriques : humeur modifiée

Affections du rein et des voies urinaires : incontinence urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein : douleur mammaire

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : congestion sinusienne, asthme

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption prurigineuse, sensation de brûlure, éruption maculaire, érythème généralisé, éruption généralisée, réaction de photosensibilité, éruption érythémateuse

Affections vasculaires : hyperémie, varice

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

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

Hématologique

- Voir également la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#). La majorité des patients (plus de 98 %) présentaient une numération lymphocytaire normale avant l'instauration du traitement. Chez les sujets traités par fumarate de diméthyle, la numération lymphocytaire a diminué pendant la première année puis s'est stabilisée. En moyenne, la numération lymphocytaire a diminué d'environ 30 % par rapport au départ, mais les numérations lymphocytaires moyenne et médiane sont demeurées dans les limites de la normale. On a observé des lymphocytémies inférieures à $0,5 \times 10^9/L$ chez moins de 1 % des patients sous placebo et chez 6 % des patients traités par le fumarate de diméthyle. Dans le cadre d'études cliniques contrôlées et non contrôlées, 9 % des patients ont présenté des lymphocytémies de $0,5 \times 10^9/L$ ou plus, mais inférieures à $0,8 \times 10^9/L$ pendant au moins six mois. Deux pour cent (2 %) des patients ont présenté des lymphocytémies inférieures à $0,5 \times 10^9/L$ pendant au moins six mois et chez ces patients, la numération lymphocytaire est demeurée inférieure à $0,5 \times 10^9/L$ d'après la majorité des vérifications effectuées au fil du traitement. Pour connaître les délais de rétablissement médians estimés des lymphocytes au cours des 24 semaines suivant l'arrêt du fumarate de diméthyle, voir la section [10.2 Pharmacodynamie](#).
- Une hausse passagère du nombre moyen d'éosinophiles a été notée pendant les deux premiers mois du traitement par fumarate de diméthyle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

Chimie clinique

- Lors des études contrôlées par placebo, la cétonurie mesurée (1+ ou plus) a été plus marquée chez les patients traités par fumarate de diméthyle (45 %) que chez ceux sous placebo (10 %). Aucune conséquence clinique indésirable n'a été observée dans le cadre des essais cliniques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Rénal](#)).
- On a observé une baisse des taux de calcitriol (aussi appelé 1,25-dihydroxyvitamine D) chez les sujets sous fumarate de diméthyle par rapport à ceux sous placebo (baisse médiane en pourcentage au bout de 2 ans par rapport au départ : 25 % contre 15 %) et une élévation des taux de l'hormone parathyroïde (PTH) chez les sujets sous fumarate de diméthyle par rapport à ceux sous placebo (hausse médiane en pourcentage au bout de 2 ans par rapport au départ : 29 % contre 15 %). Les valeurs moyennes pour des deux paramètres sont demeurées dans les limites de la normale. Aucune conséquence clinique indésirable n'a été observée dans le cadre des essais cliniques.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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

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

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

Des cas de rhinorrhée et d'alopecie ont été signalés à la suite de l'administration de fumarate de diméthyle, depuis la commercialisation du produit.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Chez l'être humain, le fumarate de diméthyle est en grande partie métabolisé par les estérases

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le tableau 2 sont fondés sur des études de cas (É) ou des essais cliniques (EC) sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles (T) en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre- indiqués)

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre / nom usuel	Source de preuve*	Effet	Commentaire clinique
Autres dérivés de l'acide fumarique (topiques ou systémiques)	T	-	L'utilisation simultanée d'autres dérivés de l'acide fumarique (topiques ou systémiques) pendant le traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate est déconseillée.
Interféron bêta-1a (voie intramusculaire)	EC	On a effectué des analyses en clinique pour vérifier s'il y avait risque d'interactions médicamenteuses entre le fumarate de diméthyle et des médicaments couramment utilisés pour traiter la sclérose en plaques, notamment en analysant des doses uniques d'interféron bêta-1a administré par voie intramusculaire et d'acétate de glatiramère. Ces médicaments n'ont pas modifié le profil pharmacocinétique du fumarate de diméthyle.	Sandoz Dimethyl Fumarate n'est pas indiqué en association avec ces médicaments.
Acétate de glatiramère	EC	On a effectué des analyses en clinique pour vérifier s'il y avait	Sandoz Dimethyl Fumarate n'est pas

Nom propre / nom usuel	Source de preuve*	Effet	Commentaire clinique
(voie intramusculaire)		risque d'interactions médicamenteuses entre le fumarate de diméthyle et des médicaments couramment utilisés pour traiter la sclérose en plaques, notamment en analysant des doses uniques d'interféron bêta-1a administré par voie intramusculaire et d'acétate de glatiramère. Ces médicaments n'ont pas modifié le profil pharmacocinétique du fumarate de diméthyle.	indiqué en association avec ces médicaments.
Acide acétylsalicylique en comprimés non entérosolubles	EC	Quand on a administré à des volontaires adultes en santé 325 mg d'acide acétylsalicylique en comprimés non entérosolubles une trentaine de minutes avant la prise du fumarate de diméthyle, sur une période de 4 jours, le profil pharmacocinétique de fumarate de diméthyl n'a pas changé et la fréquence et la sévérité des bouffées vasomotrices ont diminué.	L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à long terme pour maîtriser les bouffées vasomotrices est déconseillée. Il faut peser les risques possibles associés à l'acide acétylsalicylique avant de le coadministrer avec Sandoz Dimethyl Fumarate.
Contraceptif oral monophasique (norgestimate et éthinyloestradiol)	EC, T	Lors d'une étude pharmacocinétique croisée à deux périodes menée chez 40 femmes en santé, la coadministration du fumarate de diméthyle (240 mg 2 f.p.j.) et d'un contraceptif oral monophasique (association de 250 µg de norgestimate à 35 µg d'éthinyloestradiol) pendant 21 jours n'a produit aucun effet pertinent sur l'exposition au contraceptif oral (jour 21).	On ne s'attend pas à ce Sandoz Dimethyl Fumarate ait un effet sur l'exposition à ces contraceptifs oraux.

Nom propre / nom usuel	Source de preuve*	Effet	Commentaire clinique
		On n'a pas effectué d'études sur les interactions possibles entre le fumarate de diméthyle et les contraceptifs oraux renfermant d'autres progestogènes, mais, d'après les résultats d'études d'induction des enzymes CYP in vitro, on ne s'attend pas à ce qu'il y ait un effet sur l'exposition (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses).	
Antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs	T	Sandoz Dimethyl Fumarate n'a pas fait l'objet d'études chez des patients prenant des antinéoplasiques ou des immunosuppresseurs. La coadministration du fumarate de diméthyle est déconseillée chez ces patients en raison du risque possible d'effets additifs sur le système immunitaire.	La coadministration du fumarate de diméthyle est déconseillée. Pour éviter de tels effets additifs, la prudence est aussi recommandée quand on fait passer les patients d'un traitement à longue durée d'action sur le système immunitaire à un traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).
Vaccins	T	L'utilisation de vaccins vivants atténués s'accompagne parfois d'un risque d'infection et n'est pas recommandée. Il se peut que les vaccins soient moins efficaces pendant le traitement par le fumarate de diméthyle.	L'utilisation de vaccins vivants atténués chez les patients prenant fumarate de diméthyle n'est pas recommandée.
Médicaments associés à une néphrotoxicité	T	On n'a pas évalué l'emploi du fumarate de diméthyle chez des patients qui prennent des médicaments à usage chronique et associés à un risque possible de néphrotoxicité	Par conséquent, l'utilisation de Sandoz Dimethyl Fumarate commande la prudence chez de tels patients (voir 7 MISES EN GARDE ET

Nom propre / nom usuel	Source de preuve*	Effet	Commentaire clinique
		(aminoglucosides, diurétiques, AINS ou lithium, par exemple).	PRÉCAUTIONS, Rénal; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives).
Corticostéroïdes	EC	Lors des études cliniques menées auprès de sujets atteints de la sclérose en plaques, on a parfois traité les poussées à l'aide d'une corticostéroïdothérapie de courte durée. Bien que cette mesure n'ait pas occasionné une fréquence accrue d'infections lors des études cliniques, il faut rappeler aux patients la possibilité d'une augmentation du risque d'infection attribuable aux effets additifs des corticostéroïdes sur le système immunitaire.	Il faut rappeler aux patients la possibilité d'une augmentation du risque d'infection attribuable aux effets additifs des corticostéroïdes sur le système immunitaire.

*Légende : E = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

L'effet des aliments sur l'exposition du patient au fumarate de diméthyle n'est pas cliniquement significatif. Sandoz Dimethyl Fumarate peut se prendre avec ou sans nourriture.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

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

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

Lors d'une analyse de 4 jours menée auprès de volontaires adultes en santé prenant le fumarate de diméthyle, les scores pour les bouffées vasomotrices ont diminué, le score maximum ayant été relevé le premier jour du traitement, même si les concentrations plasmatiques de FMM étaient plus élevées au moment de la dernière dose. L'administration de 325 mg d'acide acétylsalicylique en comprimés non entérosolubles 30 minutes avant la prise du fumarate de diméthyle a atténué les bouffées vasomotrices (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

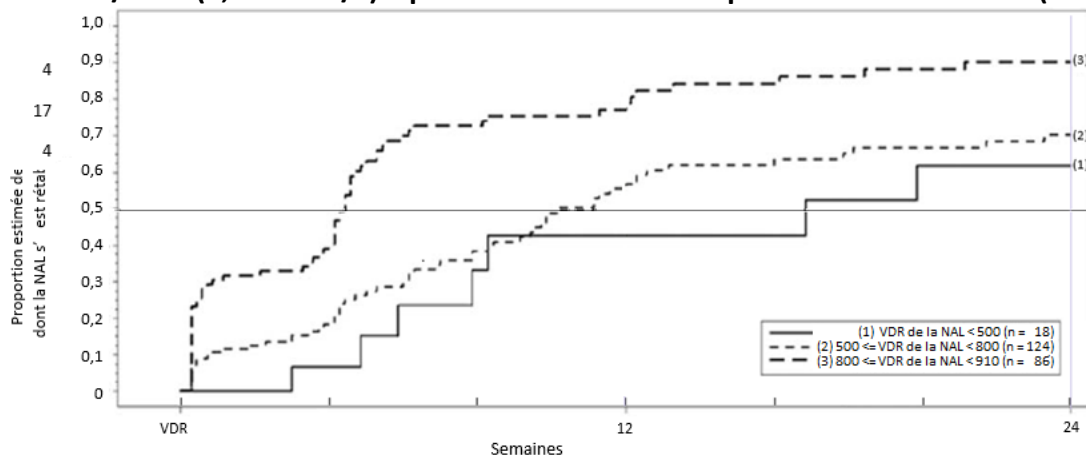
Dans le cadre d'une étude clinique menée chez des patients ayant une forme rémittente de la sclérose en plaques, les patients traités par fumarate de diméthyle et ceux recevant un interféron non pégylé ont présenté une réponse immunitaire semblable à l'antigène de rappel (réexposition au toxoïde tétanique) et au néoantigène inactivé (vaccination initiale avec un vaccin polysidique conjugué contre le méningocoque de sérotype C), alors que la réponse immunitaire aux divers sérotypes d'un vaccin polysidique antipneumococcique 23-valent non conjugué a varié chez les sujets des deux groupes de traitement. De légères différences numériques en faveur de l'interféron non pégylé ont été observées dans la réponse au toxoïde tétanique et au vaccin polysidique contre le pneumocoque de sérotype 3.

Dans les études de phase III menées chez des patients atteints de SEP (DEFINE, CONFIRM et ENDORSE), les patients qui interrompaient le traitement par le fumarate de diméthyle alors que leur numération lymphocytaire était inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN, $0,91 \times 10^9/L$) faisaient ensuite l'objet d'une surveillance de leur numération lymphocytaire jusqu'à son

rétablissement à la LIN. À l'exception de 49 patients présentant une lymphopénie grave prolongée ($< 0,5 \times 10^9/L$, pendant 6 mois ou plus), un total de 228 patients pour qui on disposait au moins d'une valeur de NAL après l'arrêt de fumarate de diméthyle ont montré une NAL $< LIN$ à l'arrêt de fumarate de diméthyle. Parmi ces patients, l'atteinte de la LIN a été documentée chez 66 % (n = 150). Parmi les 34 % restants (n = 78) n'ayant pas atteint la LIN, 57 patients ont fait l'objet d'un suivi pendant un maximum de 12 semaines.

La figure 1 montre la proportion estimée de patients atteignant la LIN selon la méthode de Kaplan-Meier, utilisant les sous-groupes de patients présentant une lymphopénie légère, modérée ou grave (définie dans la figure). La valeur de départ du rétablissement (VDR) était définie comme la dernière NAL mesurée en cours de traitement avant l'arrêt de fumarate de diméthyle. La ligne horizontale représente le point de rétablissement médian estimé (c.-à-d. le moment où 50 % des patients atteignent la LIN), tandis que les lignes verticales représentent la proportion estimée de patients s'étant rétablis à la LIN à la semaine 12 et à la semaine 24.

Figure 1 : Méthode de Kaplan-Meier; proportion estimée de patients se rétablissant à la LIN de ≥ 910 cellules/ mm^3 ($0,91 \times 10^9/L$) à partir de la valeur de départ du rétablissement (VDR)



Nombre de patients à risque

VDR : NAL < 500 cellules/ mm^3	18	6	4
VDR : NAL ≥ 500 à < 800 cellules/ mm^3	124	33	17
VDR : NAL ≤ 800 à < 910 cellules/ mm^3	86	12	4

Remarque : 500 cellules/ mm^3 , 800 cellules/ mm^3 et 910 cellules/ mm^3 correspondent à $0,5 \times 10^9/L$, $0,8 \times 10^9/L$ et $0,91 \times 10^9/L$, respectivement.

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

10.3 Pharmacocinétique

Après son administration par voie orale, le fumarate de diméthyle subit rapidement une

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

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du fumarate de monométhyle chez les patients adultes

	C_{max}	T_{max}	t_{1/2} (h)	ASC_{0-24h}	CL	Vd
Dose unique moyenne	1,87 mg/L ¹	7,9 h ²	1 h	8,21 h.mg/L ³	68,5 L/h	134,6 L

¹ C_{max} médiane : 1,72 mg/L

² T_{max} médian : 5h

³ ASC_{0-24h} médiane : 8,02 h.mg/L

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du fumarate de monométhyle chez les enfants (âgés de 13 à 17 ans)

	C_{max}	T_{max}	t_{1/2}	ASC_{0-24h}	CL	Vd
Dose unique moyenne	2,00 mg/L	4,2 h	0,84 h	7,24 h.mg/L ¹	74,45 L/h	98,2 L

¹ ASC_{0-12h} : 3,62 h.mg/L

Absorption

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

L'effet des aliments sur l'exposition du patient au fumarate de diméthyle n'est pas cliniquement significatif. Par conséquent, Sandoz Dimethyl Fumarate peut se prendre avec ou sans nourriture.

D'après les résultats de l'analyse de variance, le poids corporel est la principale covariable pour

l'exposition (C_{max} et ASC) chez les sujets présentant une sclérose en plaques récurrente-rémittente ou cyclique. Toutefois, cette variable n'a eu aucun effet sur l'innocuité et l'efficacité évaluées lors des études cliniques. Le sexe et l'âge du patient n'ont eu aucun impact statistiquement significatif sur la C_{max} et l'ASC.

Distribution

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

Métabolisme

Chez l'humain, le fumarate de diméthyle est en grande partie métabolisé par les estérases, omniprésentes dans les voies digestives, le sang et les tissus, avant son entrée dans la circulation générale. Il est métabolisé davantage par l'entremise du cycle des acides tricarboxyliques (aussi appelé cycle de Krebs), sans l'intervention d'isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). L'étude d'une dose unique de 240 mg de fumarate de diméthyle radiomarquée au carbone 14 a permis de recenser les métabolites plasmatiques suivants : fumarate de monométhyle, acide fumarique et citrique, glucose. Le métabolisme subséquent de l'acide fumarique et citrique s'effectue par l'entremise du cycle de Krebs, la voie d'élimination principale étant le système respiratoire, lors de l'expiration du dioxyde de carbone (CO_2). Moins de 0,1 % de la dose se retrouve dans l'urine sous forme de fumarate de diméthyle inchangé.

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

Élimination

La respiration, plus particulièrement l'expiration du CO_2 , est la principale voie d'élimination du fumarate de diméthyle, expulsant de l'organisme environ 60 % de la dose. On retrouve 15,5 % de la dose dans l'urine et 0,9 % de la dose dans les fèces, les systèmes rénal et intestinal servant de voies d'élimination secondaires.

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

Linéarité

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

Sandoz Dimethyl Fumarate n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. Le profil pharmacocinétique du fumarate de diméthyle administré à raison de 240 mg deux fois par jour a été évalué dans le cadre d'une petite étude ouverte menée sans groupe témoin auprès de 22 patients de 13 à 17 ans atteints d'une SEP rémittente (dont 21 ont été inclus dans l'analyse de la pharmacocinétique). Les données pharmacocinétiques du fumarate de diméthyle chez ces adolescents concordaient avec celles observées précédemment chez des patients adultes (C_{\max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/L; $ASC_{0-12\text{ h}}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/L, ce qui correspond à une exposition [ASC] quotidienne globale de 7,24 h.mg/L).

- **Personnes âgées**

Le profil pharmacocinétique du fumarate de diméthyle chez les patients de 65 ans ou plus n'a pas fait l'objet d'études (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

- **Sexe**

Le sexe et l'âge du patient n'ont eu aucun impact statistiquement significatif sur la C_{\max} .

- **Origine ethnique**

La race et l'ethnicité n'ont aucun effet sur la pharmacocinétique de fumarate de diméthyle.

- **Insuffisance hépatique**

Étant donné que le fumarate de diméthyle et le FMM sont métabolisés par les estérases présentes dans la plupart des tissus, sans l'intervention d'isoenzymes du cytochrome P450, on n'a pas analysé la pharmacocinétique chez des sujets présentant une dysfonction hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance hépatique](#)).

- **Insuffisance rénale**

Étant donné que le système rénal est l'une des voies d'élimination secondaires pour le fumarate de diméthyle, excréant moins de 16 % de la dose administrée, on n'a pas analysé la pharmacocinétique chez des sujets présentant une atteinte rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance rénale](#)).

- **Obésité**

Le poids corporel est la principale covariable pour l'exposition (C_{\max} et ASC) chez les sujets présentant une sclérose en plaques récurrente-rémittente ou cyclique. Toutefois, cette variable n'a eu aucun effet sur l'innocuité et l'efficacité évaluées lors des études cliniques.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les capsules Sandoz Dimethyl Fumarate (fumarate de diméthyle) entre 15 et 25 °C

dans l'emballage original pour les protéger de la lumière. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

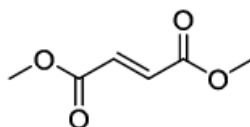
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : fumarate de diméthyle
Nom chimique : diméthyl (E)-butènedioate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₆H₈O₄ et 144,13

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Sclérose en plaques récurrente-rémittente

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche) (années)	Sexe
Étude 1 (DEFINE)	Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	Fumarate de diméthyle 240 mg ou placebo, deux ou trois fois par jour (par voie orale) Étude de 2 ans	Fumarate de diméthyle 2 f.p.j. : n = 410 Fumarate de diméthyle 3 f.p.j. : n = 416 Placebo : n = 408	39 (18-56)	Hommes : 26 % Femmes : 74 %
Étude 2 (CONFIRM)	Étude multicentrique,	Fumarate de diméthyle 240	Fumarate de diméthyle 2 f.p.j.	37 (18-56)	Hommes : 30 %

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche) (années)	Sexe
	randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, avec l'acétate de glatiramère (AG) comme agent de référence à l'insu de l'évaluateur	mg ou placebo, deux ou trois fois par jour (par voie orale), ou AG Étude de 2 ans	: n = 359 Fumarate de diméthyle 3 f.p.j. : n = 345 Placebo : n = 363 AG : n = 350		Femmes : 70 %

L'efficacité et l'innocuité de de fumarate de diméthyle ont été démontrées dans le cadre de deux études portant sur l'administration de de fumarate de diméthyle deux ou trois fois par jour chez des patients atteints d'une sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente (parfois appelée cyclique). Pendant les sept premiers jours, les sujets ont pris fumarate de diméthyle à raison de 120 mg deux ou trois fois par jour, puis on a porté la dose à 240 mg deux ou trois fois par jour. Les patients inclus dans les deux études (étude 1 et étude 2) présentaient un score de 0 à 5 à l'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke (EDSS) au départ, avaient présenté au moins une rechute ou poussée au cours de l'année précédant la randomisation ou avaient présenté au moins une lésion rehaussante au gadolinium (Gd+) lors d'un examen par IRM (imagerie par résonance magnétique) du cerveau effectué dans les six semaines précédant la randomisation.

Étude 1 (DEFINE) : Cette étude de 2 ans randomisée, à double insu et contrôlée par placebo regroupait 1 234 patients atteints d'une SEP rémittente. Pour être admissibles à l'étude, ces patients ne devaient pas avoir suivi de traitement par interféron bêta ou acétate de glatiramère (AG) au cours des trois mois précédents ni de traitement par natalizumab au cours des six mois précédents. On a fait passer aux sujets un examen neurologique au départ, tous les trois mois pendant l'étude puis au moment d'une poussée soupçonnée. Des examens d'IRM ont aussi été effectués au début de l'étude, six mois plus tard, puis à la fin de la première et de la deuxième année de l'étude. L'étude 1 avait pour critère d'évaluation principal la réduction de la proportion de patients ayant présenté une poussée (rechuté) au terme de l'étude de deux ans.

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

placebo.

Au bout de deux ans, une proportion significativement moins élevée de patients ($p < 0,0001$) avaient présenté des poussées dans les groupes sous fumarate de diméthyle que dans le groupe sous placebo (Tableau 6, Figure 2).

Les critères d'évaluation secondaires cliniques appliqués au bout de la période de deux ans comprenaient la fréquence annualisée des poussées et le délai avant une progression confirmée de l'incapacité, soutenue pendant 12 semaines. On entendait par progression confirmée de l'incapacité une augmentation d'au moins 1 point dans le score EDSS par rapport au départ (hausse de 1,5 point dans le cas des patients dont le score EDSS initial était de 0) et cette augmentation devait être soutenue pendant 12 semaines. Comparativement au placebo, le fumarate de diméthyle a produit une réduction dans la fréquence annualisée des poussées et dans le délai avant une progression confirmée de l'incapacité sur 12 semaines (Tableau 6).

Les critères d'évaluation secondaires mesurables à l'IRM sur la période de deux ans comprenaient le nombre de nouvelles lésions ou de lésions nouvellement croissantes à hypersignal en T2 et le nombre de lésions rehaussantes au gadolinium (Gd+). Comparativement au placebo, le fumarate de diméthyle a produit une réduction dans ces deux paramètres (Tableau 6).

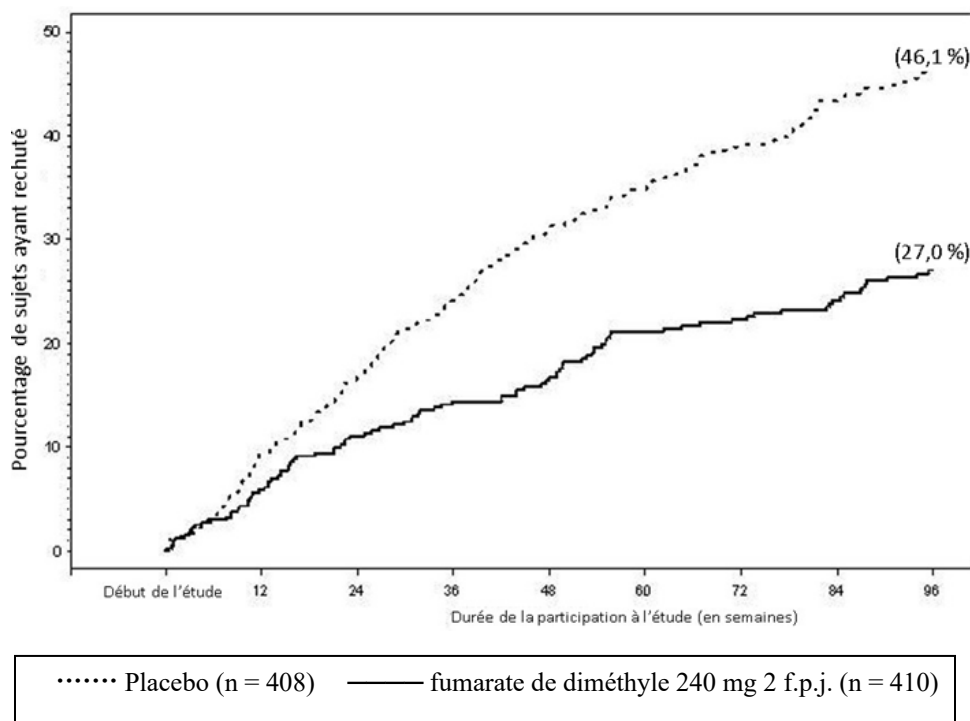
On n'a pas observé de bienfaits supplémentaires avec l'administration de 240 mg trois fois par jour comparativement à l'administration de fumarate de diméthyle à raison de 240 mg deux fois par jour.

Tableau 6 – Résultats de l'étude 1 (DEFINE) auprès de patients atteints de la sclérose en plaques récurrente-rémittente

	Fumarate de diméthyle, 240 mg 2 f.p.j. (n = 410)	Placebo (n = 408)
Principal critère d'évaluation		
Proportion de patients ayant eu des poussées sur 2 ans	0,270	0,461
Réduction du risque relatif (en pourcentage)	49 %	
Critères d'évaluation secondaires		
Fréquence annualisée des poussées	0,172	0,364
Réduction du risque relatif (en pourcentage)	53 %	
Proportion avec progression de l'incapacité	0,164	0,271
Réduction du risque relatif (en pourcentage)	38 %	
Nombre moyen de lésions nouvelles ou	2,6	17,0

	Fumarate de diméthyle, 240 mg 2 f.p.j. (n = 410)	Placebo (n = 408)
nouvellement croissantes en T2 sur une période de 2 ans		
Réduction relative (pourcentage)	85 %	
Nombre moyen de lésions Gd+ au bout de 2 ans (médiane)	0,1 (0)	1,8 (0)
Réduction du risque relatif approché (en pourcentage)	90 %	

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



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

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

Étude 2 (CONFIRM) : Cette étude de 2 ans randomisée, à double insu et contrôlée par placebo regroupait 1 417 patients atteints d'une SEP rémittente. L'étude 2 comprenait un groupe de sujets recevant l'acétate de glatiramère (AG) en mode ouvert comme agent de référence. Les patients admis à l'étude n'avaient pas suivi de traitement par interféron bêta au cours des trois

mois précédents ni de traitement par natalizumab au cours des six mois précédents. Ils n'avaient pas reçu de traitement antérieur par l'acétate de glatiramère non plus. L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité a donné des résultats identiques à ceux de l'étude 1 et les critères d'évaluation concordent d'une étude à l'autre. Le principal critère d'évaluation dans l'étude 2 était la fréquence annualisée des poussées au bout de deux ans.

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

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

Les critères d'évaluation secondaires cliniques appliqués au bout de la période de deux ans comprenaient la proportion de patients ayant connu des exacerbations et le délai avant une progression confirmée de l'incapacité, soutenue pendant 12 semaines (telle que définie dans l'étude 1). Comparativement au placebo, le fumarate de diméthyle a produit une réduction dans la proportion de patients ayant des poussées sur 2 ans. La réduction dans le délai avant une progression confirmée de l'incapacité sur 12 semaines n'a pas été significative chez les patients sous fumarate de diméthyle par rapport à ceux sous placebo (Tableau 7).

Les critères d'évaluation secondaires mesurables à l'IRM sur la période de deux ans comprenaient le nombre de nouvelles lésions ou de lésions nouvellement croissantes à hypersignal en T2 et le nombre de nouvelles lésions à hyposignal en T1. Comparativement au placebo, le fumarate de diméthyle a produit une réduction dans ces deux paramètres (Tableau 7).

Tableau 7 – Résultats de l'étude 2 (CONFIRM) auprès de patients atteints de la sclérose en plaques récurrente-rémittente

	Fumarate de diméthyle, 240 mg 2 f.p.j. (n = 359)	Placebo (n=363)
Principal critère d'évaluation		
Fréquence annualisée des poussées	0,224	0,401
Réduction du risque relatif (en pourcentage)	44 %	

	Fumarate de diméthyle, 240 mg 2 f.p.j. (n = 359)	Placebo (n=363)
Critères d'évaluation secondaires		
Proportion de patients ayant eu des poussées sur 2 ans	0,291	0,410
Réduction du risque relatif (en pourcentage)	34 %	
Proportion avec progression de l'incapacité	0,128	0,169
Réduction du risque relatif (en pourcentage)	21 %	
Nombre moyen de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T2 sur une période de 2 ans	5,1	17,4
Réduction relative (pourcentage)	71 %	
Nombre moyen de nouvelles lésions à hyposignal en T1 sur une période de 2 ans	3,0	7,0
Réduction relative (en pourcentage)	57 %	

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Étude à l'état nourri

Une étude de biodisponibilité comparative par voie orale, à dose unique, randomisée, à double insu, croisée, bidirectionnelle, des capsules 240 mg à libération retardée de Sandoz Dimethyl Fumarate (Sandoz Canada Inc.) et les capsules 240 mg à libération retardée de TECFIDERA® (Biogen Canada Inc.) a été menée chez des sujets sains, adultes, hommes et femmes à l'état nourri (repas hautement riche en graisses et en calories). Les données comparatives de biodisponibilité, basées sur le métabolite actif du diméthyl fumarate (monométhyl fumarate) de 35 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant:

Tableau 8 : Tableau Sommaire Des Données Comparatives De Biodisponibilité

Fumarate de monométhyle (1 x 240 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
SSC _T (hr*ng/mL)	3388,44 3504,86 (25,52)	3409,33 3498,99 (22,57)	99,4	95,8 – 103,1

Fumarate de monométhyle (1 x 240 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
SSC _I ³ (hr*ng/mL)	3485,52 3578,87 (26,26)	3337,87 3488,58 (22,03)	104,4	99,7 – 109,3
C _{max} (ng/mL)	1405,56 1510,26 (39,50)	1475,80 1565,79 (33,97)	95,2	85,3 – 106,4
T _{max} ⁴ (h)	7,00 (4,00 – 14,00)	5,50 (4,00 – 10,52)		
T _½ ^{3,5} (h)	0,90 (54,32)	0,64 (32,00)		

¹ Sandoz Dimethyl Fumarate (fumarate de diméthyle) capsules à libération retardée, 240 mg (Sandoz Canada Inc.)

² TECFIDERA® (fumarate de diméthyle) capsules à libération retardée, 240 mg (Biogen Canada Inc.)

³ n = 19 sujets

⁴ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) uniquement

⁵ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) uniquement

Étude à jeun

Une étude de biodisponibilité comparative par voie orale, à dose unique, randomisée, à double insu, croisée, bidirectionnelle, des capsules 240 mg à libération retardée de Sandoz Dimethyl Fumarate (Sandoz Canada Inc.) et les capsules 240 mg à libération retardée de TECFIDERA® (Biogen Canada Inc.) a été menée chez des sujets sains, adultes, hommes et femmes à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité, basées sur le métabolite actif du diméthyl fumarate (monométhyl fumarate) de 36 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant:

Tableau 9 : Tableau Sommaire Des Données Comparatives De Biodisponibilité

Fumarate de monométhyle (1 x 240 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
SSC _T (hr*ng/mL)	3615,34 3753,00 (27,04)	3686,85 3847,29 (29,84)	98,1	93,8 – 102,5

Fumarate de monométhyle (1 x 240 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
SSC _i ³ (hr*ng/mL)	3689,89 3886,31 (26,58)	3783,86 3878,16 (30,34)	97,5	92,6 – 102,7
C _{max} (ng/mL)	2026,58 2152,37 (32,49)	2320,31 2555,66 (47,62)	87,3	77,4 – 98,6
T _{max} ⁴ (h)	2,88 (1,25 – 5,50)	2,50 (1,00 – 5,00)		
T _½ ^{3,5} (h)	0,60 (27,96)	0,71 (77,35)		

¹ Sandoz Dimethyl Fumarate (fumarate de diméthyle), capsules à libération retardée, 240 mg (Sandoz Canada Inc.)

² TECFIDERA® (fumarate de diméthyle), capsules à libération retardée, 240 mg (Biogen Canada Inc.)

³ n = 29 sujets

⁴ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) uniquement

⁵ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) uniquement

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

On a observé des changements rénaux après l'administration orale répétée du fumarate de diméthyle chez des souris, des rats, des chiens et des singes. Une régénération de l'épithélium du tubule rénal, évoquant la survenue antérieure de lésions épithéliales tubulaires, a été observée dans toutes les espèces étudiées. On a observé une exacerbation de la néphropathie

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

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

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

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

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

Carcinogénèse : Des études portant sur la cancérogénicité du fumarate de diméthyle ont été effectuées chez des souris et des rats. Dans le cas des souris, on a administré le fumarate de diméthyle à des doses orales de 25, 75, 200 et 400 (réduite par rapport à la dose initiale de 600) mg/kg/jour pendant une période maximale de 2 ans. À la suite de l'administration de doses équivalant à 4 fois la dose recommandée chez l'humain selon l'ASC, on a signalé une incidence accrue d'adénome tubulo-rénal (bénin) et de carcinome. On a considéré que les tumeurs rénales résultaient de l'exacerbation de la néphropathie causée par la toxicité rénale chronique.

On ignore la pertinence de ces observations pour la détermination du degré de risque chez les sujets humains. On a aussi observé dans l'estomac non glandulaire (le secteur gastrique antérieur) une incidence accrue de léiomyosarcome, de papillome et de carcinome squameux à la suite de l'administration de doses équivalant à 4 fois la dose recommandée chez l'humain (selon l'ASC). L'anatomie humaine ne comporte pas d'équivalent organique comparable au secteur gastrique antérieur des souris. L'exposition au FMM plasmatique (ASC) à la dose maximale non associée à la formation de tumeurs chez la souris (75 mg/kg/jour) était semblable à celle chez les sujets humains à la dose recommandée chez l'humain de 480 mg/jour.

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

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

Fécondité : L'administration orale du fumarate de diméthyle à des rats mâles à raison de 75, 250 et 375 mg/kg/jour avant et pendant l'accouplement n'a eu aucun effet sur leur fécondité et ce, même à la dose maximale étudiée (9 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²). L'administration orale du fumarate de diméthyle à des rats femelles à raison de 25, 100 et 250 mg/kg/jour avant et pendant l'accouplement, puis jusqu'au 7^e jour de la gestation, a provoqué une perturbation du cycle œstral et une augmentation de l'embryolétalité à la dose maximale étudiée. La dose maximale non associée à des effets indésirables (100 mg/kg/jour) correspond au double de la dose recommandée chez l'humain en mg/m². Lors d'études de toxicité chronique et subchronique, l'administration orale du fumarate de diméthyle à des doses cliniquement pertinentes a été suivie d'une toxicité testiculaire (dégénérescence de l'épithélium germinal, atrophie, hypospermie et/ou hyperplasie) chez la souris, le rat et le chien.

Tératogénicité : Le fumarate de diméthyle n'a entraîné aucune malformation chez les rats ni chez les lapins, quelle que soit la dose administrée. L'administration orale du fumarate de diméthyle à des rates gravides à raison de 25, 100 et 250 mg/kg/jour pendant la période de

l'organogenèse a donné lieu à des pertes pondérales chez la mère quand la dose équivalait à 4 fois la dose recommandée chez l'humain selon l'ASC, à une diminution du poids et à des modifications accrues jointes à une diminution de l'ossification (métatarsiens et phalanges des membres postérieurs) du fœtus quand la dose équivalait à 11 fois la dose recommandée chez l'humain selon l'ASC. Les effets sur le fœtus pourraient avoir été attribuables à la toxicité maternelle.

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

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

^PrTECFIDERA® (capsules à libération retardée, 120 mg et 240 mg), numéro de contrôle de la présentation: 259869, Monographie de produit, Biogen Canada Inc. (16 mai 2023).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr SANDOZ DIMETHYL FUMARATE

Fumarate de diméthyle en capsules à libération retardée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Sandoz Dimethyl Fumarate** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Sandoz Dimethyl Fumarate.

Pourquoi Sandoz Dimethyl Fumarate est-il utilisé?

Sandoz Dimethyl Fumarate est utilisé chez les adultes pour traiter la sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente. Sandoz Dimethyl Fumarate aide à :

- diminuer la fréquence des poussées (rechutes);
- retarder l'apparition de problèmes physiques attribuables à la SEP (c'est-à-dire, la progression de l'incapacité).

Comment Sandoz Dimethyl Fumarate agit-il?

Le mode d'action exact de Sandoz Dimethyl Fumarate est inconnu. Cependant, on pense que Sandoz Dimethyl Fumarate agirait en changeant le mode de fonctionnement du système immunitaire, de façon à empêcher la SEP d'infliger des dommages supplémentaires au cerveau et à la moelle épinière.

Quels sont les ingrédients dans Sandoz Dimethyl Fumarate?

Ingrédient médicinal : fumarate de diméthyle

Ingrédients non médicinaux : Citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique - acrylate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique - méthacrylate de méthyl, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, laurylsulfate de sodium, monostéarate de glycérol, polysorbate 80, stéarylfumarate de sodium, talc.

Sandoz Dimethyl Fumarate est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules à libération retardée : 120 mg et 240 mg de fumarate de diméthyle.

Ne prenez pas Sandoz Dimethyl Fumarate si :

- vous êtes allergique au fumarate de diméthyle ou à tout autre ingrédient de Sandoz Dimethyl Fumarate.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Dimethyl Fumarate, afin

de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez ou avez déjà eu un nombre peu élevé de globules blancs (lymphocytes) dans votre sang;
- vous avez un système immunitaire affaibli (immunodéprimé) en raison de maladies (syndrome d'immunodéficiency), de médicaments ou de traitements qui inhibent le fonctionnement du système immunitaire (p. ex., médicaments utilisés pour traiter le cancer ou une greffe de moelle osseuse);
- vous avez une infection;
- vous avez le zona (herpès zoster);
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des problèmes aux reins;
- vous avez des troubles gastro-intestinaux (p. ex., problèmes d'estomac ou d'intestins);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous prenez des médicaments connus sous le nom de dérivés de l'acide fumarique;
- vous prenez des médicaments qui peuvent nuire à votre fonction rénale (médicaments néphrotoxiques);
- vous prévoyez recevoir certains types de vaccins (appelés vaccins vivants atténués). Consultez votre médecin avant toute vaccination pendant que vous utilisez Sandoz Dimethyl Fumarate ou après l'arrêt du traitement.

Autres mises en garde à connaître :

Troubles gastro-intestinaux (GI) : Le traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate peut causer des troubles gastro-intestinaux, surtout au cours du premier mois. Parmi les symptômes de troubles GI, citons les nausées, les vomissements, la diarrhée et les douleurs abdominales. Dans la plupart des cas, les symptômes sont légers ou modérés et disparaissent habituellement avec le temps. Vous devez prendre Sandoz Dimethyl Fumarate avec de la nourriture afin de réduire les risques de troubles GI. Si cela ne vous aide pas, parlez-en à votre professionnel de la santé. Il peut également réduire temporairement votre dose. Ne réduisez pas votre dose, sauf si votre professionnel de la santé vous dit de le faire.

Infections : Si vous avez une infection avant de commencer à prendre Sandoz Dimethyl Fumarate, parlez-en à votre professionnel de la santé. Toute infection déjà présente peut s'aggraver. D'autres infections, y compris le zona, sont survenues lors du traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate. Ces infections peuvent être graves et peuvent parfois mettre la vie en danger.

- Avant le début du traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate, votre professionnel de la santé s'assurera que vous avez suffisamment de globules blancs (lymphocytes) dans votre sang. En effet, Sandoz Dimethyl Fumarate peut causer une baisse du nombre de globules blancs dans le sang (lymphopénie). Des analyses sanguines seront effectuées tout au long du traitement et par la suite, afin de surveiller votre nombre de lymphocytes.
- Pendant votre traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate, si vous pensez avoir une

infection, si vous avez de la fièvre, des frissons ou si vous avez l'impression d'avoir la grippe, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé. Il peut s'agir de symptômes d'infection.

- Si vous pensez que la SEP s'aggrave (p. ex., faiblesse, maladresse ou changements visuels) ou si vous remarquez des symptômes nouveaux ou inhabituels, parlez-en à votre professionnel de la santé dès que possible. Il peut s'agir des symptômes d'une maladie cérébrale rare causée par une infection, appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP). Votre professionnel de la santé peut demander un examen d'IRM pour vérifier la présence de cette maladie. Votre professionnel de la santé décidera si vous devez arrêter de prendre Sandoz Dimethyl Fumarate.
- Si vous devez recevoir des médicaments et des traitements qui inhibent ou modifient le fonctionnement du système immunitaire, parlez à votre professionnel de la santé de l'augmentation possible du risque d'infection.

Problèmes de foie : Le traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate peut entraîner des problèmes de foie, notamment une augmentation du nombre de certains types d'enzymes du foie (transaminases hépatiques) dans l'organisme. Cela se produit généralement au cours des 6 premiers mois de traitement. Votre professionnel de la santé surveillera vos taux d'enzymes du foie avant, pendant et après votre traitement. Il pourra arrêter votre traitement si vous avez des problèmes de foie ou s'il suspecte leur présence.

Bouffées vasomotrices : Sandoz Dimethyl Fumarate peut provoquer des bouffées vasomotrices, en particulier au début du traitement. Les bouffées vasomotrices peuvent inclure des bouffées de chaleur, une sensation de chaleur, des rougeurs, des démangeaisons et une sensation de brûlure. Dans la plupart des cas, les symptômes, qui sont légers ou modérés, surviennent au début du traitement et disparaissent habituellement avec le temps. Votre professionnel de la santé peut réduire temporairement votre dose ou vous recommander de prendre un médicament en vente libre contre la douleur et la fièvre, comme l'aspirine, pendant quelques jours, 30 minutes avant votre dose de Sandoz Dimethyl Fumarate. Ne réduisez pas votre dose, sauf si votre professionnel de la santé vous dit de le faire.

Si vous présentez à la fois des bouffées vasomotrices **et** une enflure du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, une respiration sifflante, une difficulté à respirer ou un essoufflement, **cessez de prendre Sandoz Dimethyl Fumarate et obtenez des soins médicaux d'urgence.**

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**, ci-dessous, pour obtenir de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Surveillance et tests de laboratoire : Votre professionnel de la santé surveillera et évaluera votre état de santé en effectuant différents tests. Ces derniers peuvent être effectués avant, pendant et après votre traitement. Les résultats de ces tests fourniront à votre professionnel de la santé des données sur votre sang, votre urine et votre foie et lui permettront de déterminer si Sandoz Dimethyl Fumarate vous convient et quels effets il a sur vous.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Sandoz Dimethyl Fumarate :

- **Acide fumarique.** Sandoz Dimethyl Fumarate ne doit pas être utilisé avec d'autres types d'acide fumarique. Si vous ignorez quels autres produits pourraient contenir des acides fumariques ou leurs dérivés, consultez votre professionnel de la santé.
- **Médicaments ayant un effet sur le système immunitaire.** Ceux-ci peuvent comprendre certains agents couramment utilisés pour traiter le cancer et d'autres médicaments utilisés pour traiter la SEP, notamment les interférons bêta, l'acétate de glatiramère, le natalizumab, le fingolimod et la mitoxantrone. Ne commencez pas à prendre Sandoz Dimethyl Fumarate si vous prenez déjà d'autres médicaments pour la SEP. Si vous cessez de prendre un de ces médicaments pour passer à Sandoz Dimethyl Fumarate, il se peut qu'une période d'attente soit nécessaire avant de commencer à prendre Sandoz Dimethyl Fumarate. Cette période d'attente pourra être plus ou moins longue, selon le traitement que vous suiviez. Votre professionnel de la santé saura combien de temps il vous faudra attendre.
- **Médicaments pouvant avoir un effet sur les reins.** Ceux-ci peuvent comprendre les antibiotiques de la classe des aminoglycosides, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les diurétiques et le lithium.
- **Vaccins.** Si vous devez recevoir un vaccin, parlez-en d'abord à votre professionnel de la santé. L'administration de vaccins à base de virus vivant (vaccins atténués) est déconseillée pendant le traitement par Sandoz Dimethyl Fumarate.
- **Corticostéroïdes.** Si vous devez recevoir des corticostéroïdes, discutez avec votre professionnel de la santé de l'augmentation possible du risque d'infection.
- **Acide acétylsalicylique.** L'utilisation à long terme de l'acide acétylsalicylique (p. ex., l'aspirine) n'est pas recommandée.

Comment prendre Sandoz Dimethyl Fumarate :

- Suivez toujours les directives de votre professionnel de la santé concernant l'utilisation de Sandoz Dimethyl Fumarate. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des doutes.
- **Avalez la capsule de Sandoz Dimethyl Fumarate en entier.** Évitez de diviser, d'écraser, de sucer, de croquer ou de dissoudre les capsules.
- Sandoz Dimethyl Fumarate peut se prendre avec ou sans nourriture. Le fait de prendre Sandoz Dimethyl Fumarate avec des aliments peut contribuer à réduire le risque d'apparition de certains effets secondaires (bouffées vasomotrices et troubles gastro-intestinaux).
- Les capsules Sandoz Dimethyl Fumarate se présentent sur une plaquette alvéolée pliante à l'intérieur d'une boîte. Pour sortir les capsules de la plaquette, appuyez de façon à les faire percer la pellicule d'aluminium.
- Il se peut que votre professionnel de la santé vous indique de prendre une dose moins

élevée si vous présentez certains effets secondaires. Ne prenez pas l'initiative de réduire votre dose à moins que votre professionnel de la santé vous ait conseillé de le faire.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose de Sandoz Dimethyl Fumarate que vous devez prendre chaque jour et à quelle fréquence. Cela dépendra de votre état, des autres médicaments que vous prenez et de la façon dont vous répondez au traitement. Les doses initiale et régulière habituelles sont les suivantes :

- **Dose initiale :** Une capsule de 120 mg deux fois par jour (une capsule le matin et une le soir), pour une dose quotidienne totale initiale de 240 mg par jour. Prenez cette dose pendant les 7 premiers jours, puis commencez à prendre la dose régulière.
- **Dose régulière :** Une capsule de 240 mg deux fois par jour (une capsule le matin et une le soir), pour une dose quotidienne totale régulière de 480 mg par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Sandoz Dimethyl Fumarate, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez ou sautez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, à condition que l'intervalle entre la dose du matin et celle du soir soit d'au moins 4 heures. Si l'intervalle est inférieur à 4 heures, attendez et prenez votre prochaine dose au moment habituel. N'essayez pas de compenser la dose oubliée en prenant deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Dimethyl Fumarate?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Sandoz Dimethyl Fumarate. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Très courants – pouvant toucher plus de 1 personne sur 10
infection urinaire
- Courants – pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10
bouche sèche
sensation de chaleur
perte de poids
otite
démangeaisons
éruption cutanée
sensation de brûlure
- Fréquence inconnue
écoulement nasal

perte de cheveux ou cheveux clairsemés

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Bouffées vasomotrices : bouffées de chaleur, enflure généralisée, éruption, démangeaisons, sensation de chaleur, rougeur ou sensation de brûlure	✓		
Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, nausées, mal d'estomac, vomissements, indigestion	✓		
Infections : fièvre et frissons, nausées, vomissements, diarrhée ou malaise général		✓	
COURANT			
Lymphopénie (faible taux de globules blancs, appelés lymphocytes) : infections graves telles que pneumonie, ou prédisposition aux infections		✓	
Protéinurie (excès de protéines dans l'urine) : urine mousseuse, écumeuse ou pétillante, enflure du visage, des mains ou des jambes, nausées ou crampes musculaires nocturnes		✓	
Problèmes de foie (y compris l'augmentation des taux de certaines enzymes du foie dans le sang) : perte d'appétit, fatigue inhabituelle, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, démangeaisons, nausées ou vomissements		✓	
Réactions allergiques : éruption, démangeaisons, difficulté à respirer, difficulté à avaler, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, respiration sifflante, urticaire			✓
RARE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP, une infection rare du cerveau) : faiblesse progressive d'un côté du corps, maladresse des membres, perturbation de la vue, changements au niveau de la pensée, de la mémoire et de l'orientation, confusion ou changements de personnalité			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Zona (herpès zoster) : éruption cutanée composée de vésicules remplies de liquide, sensation de brûlure, démangeaisons ou douleur cutanée, généralement sur un côté du tronc supérieur ou du visage, fièvre, faiblesse ou engourdissements		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Conservez les capsules de Sandoz Dimethyl Fumarate entre 15 °C et 25 °C. Conservez Sandoz Dimethyl Fumarate à l'abri de la lumière. Laissez les capsules dans l'emballage original. Ne prenez pas votre médicament après la date d'expiration indiquée sur la boîte. Gardez hors de la

portée et de la vue des enfants.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Dimethyl Fumarate :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sandoz.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 2 novembre 2023