

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vumerity 231 mg, gélules gastro-résistantes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule gastro-résistante contient 231 mg de diroximel fumarate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante

Gélule blanche, taille 0 (environ 18 mm de long), portant l'inscription « DRF 231 mg » à l'encre noire.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vumerity est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (voir rubrique 5.1 pour les informations importantes concernant la population dans laquelle l'efficacité a été établie).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose initiale est de 231 mg deux fois par jour. Après 7 jours de traitement, la dose doit être augmentée à la dose d'entretien recommandée de 462 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Une réduction temporaire de la dose à 231 mg deux fois par jour peut permettre de réduire la fréquence des bouffées congestives et des troubles gastro-intestinaux. Il convient de revenir à la dose recommandée de 462 mg deux fois par jour au cours du mois suivant.

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

Populations particulières

Sujets âgés

D'après des données d'études non contrôlées, le profil de sécurité du diroximel fumarate chez les patients ≥ 55 ans semble être comparable à celui des patients < 55 ans. Les études cliniques réalisées avec le diroximel fumarate ont concerné un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus et n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondaient différemment à ce médicament par comparaison à des patients plus jeunes (voir rubrique 5.2). Compte tenu du mécanisme d'action de cette substance active, il n'y a théoriquement aucune raison de modifier la posologie chez le sujet âgé.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2). La sécurité à long terme du diroximel fumarate n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2). Le diroximel fumarate n'a pas été étudié chez les patients insuffisants hépatiques.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Vumerity chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Vumerity chez les enfants âgés de moins de 10 ans dans l'indication de la sclérose en plaques de forme rémittente récurrente.

Mode d'administration

Voie orale.

La gélule de Vumerity doit être avalée entière, sous sa forme intacte. Les gélules ne doivent être ni écrasées ni mâchées et le contenu ne doit pas être saupoudré sur des aliments, car le pelliculage gastro-résistant du contenu de la gélule évite les effets irritants intestinaux.

Vumerity peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Pour les patients susceptibles de présenter des bouffées congestives ou des troubles gastro-intestinaux, la prise du médicament avec des aliments peut améliorer la tolérance (voir rubriques 4.4 et 4.8)

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres esters de l'acide fumarique (voir rubrique 4.5).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) suspectée ou confirmée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le diroximel fumarate et le diméthyl fumarate sont métabolisés en monométhyl fumarate lors de l'administration orale (voir rubrique 5.2). Les risques associés au diroximel fumarate devraient être similaires à ceux rapportés pour le diméthyl fumarate, même si tous les risques énumérés ci-dessous n'ont pas été observés spécifiquement pour le diroximel fumarate.

Analyses de sang/biologiques

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

Le traitement par le diméthyl fumarate peut provoquer une atteinte hépatique médicamenteuse, incluant une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) et de bilirubine totale ($\geq 2 \times$ LSN). Le délai d'apparition peut être immédiat, de plusieurs semaines ou plus long. Une résolution des effets indésirables a été observée après l'arrêt du traitement. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases sériques (par exemple alanine

aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT]) et de bilirubine totale avant l'instauration du traitement et pendant le traitement si le tableau clinique le justifie.

Les patients traités par le diroximel fumarate peuvent développer une lymphopénie (voir rubrique 4.8). Avant d'instaurer le traitement, une numération formule sanguine (NFS) complète actuelle incluant une numération des lymphocytes, doit être effectuée. Si le taux des lymphocytes est inférieur à la limite de la normale, il est nécessaire de rechercher de façon approfondie les causes possibles avant l'instauration du traitement. Vumerity n'a pas été étudié chez des patients présentant un faible taux de lymphocytes préexistant ; la prudence s'impose donc lors du traitement de ces patients. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant une lymphopénie sévère (nombre de lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/L$).

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

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

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

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

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

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

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

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

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

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

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

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

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

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

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

Traitement antérieur par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

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

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

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

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

Insuffisance rénale sévère

La sécurité à long terme du diroximel fumarate n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Par conséquent, le traitement doit être instauré avec prudence chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique sévère

Le diroximel fumarate n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, le traitement doit être instauré avec prudence chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Pathologie gastro-intestinale active sévère

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

Bouffées congestives

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

Les données issues d'études menées chez des volontaires sains montrent que les bouffées congestives associées au diméthyl fumarate sont probablement médiées par les prostaglandines. Un traitement court par de l'acide acétylsalicylique 75 mg en formulation non gastro-résistante peut être bénéfique pour les patients souffrant de bouffées congestives insupportables (voir rubrique 4.5). Ce traitement a réduit la fréquence et la sévérité des bouffées congestives dans deux études menées chez le volontaire sain.

Réactions anaphylactiques

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

Infections

Lors des essais de phase III contrôlés *versus* placebo portant sur le diméthyl fumarate, l'incidence des infections (60% versus 58%) et des infections graves (2% versus 2%) était similaire chez les patients respectivement sous diméthyl fumarate ou sous placebo.

Le diroximel fumarate présente des propriétés immunomodulatrices (voir rubrique 5.1).

Les patients traités par Vumerity doivent être avertis de la nécessité de signaler les symptômes d'infection à un médecin. Si un patient développe une infection grave, l'interruption du traitement doit être envisagée et les bénéfices et les risques doivent être réévalués avant la reprise du traitement. Chez les patients présentant des infections graves, le traitement ne doit débuter qu'après la résolution de la ou des infections.

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

Infections zostériennes (zona)

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

Instauration du traitement

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

Syndrome de Fanconi

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

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

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

Vumerity ne doit pas être administré en association avec du diméthyl fumarate.

Aucun risque d'éventuelles interactions n'a été identifié au cours des études *in vitro* et/ou *in vivo* d'inhibition des transporteurs, des études *in vitro* d'inhibition et d'induction du CYP ou des études sur la liaison aux protéines du diroximel fumarate et de ses principaux métabolites, le métabolite actif monométhyl fumarate (MMF) et le métabolite inactif 2-hydroxyéthyle succinimide (HES).

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

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

du nombre d'infections.

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du diroximel fumarate chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Vumerity n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode appropriée de contraception (voir rubrique 4.5). Vumerity ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue et uniquement si le bénéfice éventuel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le diroximel fumarate ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit

d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Vumerity, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets de Vumerity sur la fertilité humaine. Les données issues des études effectuées chez l'animal avec le diroximel fumarate n'ont pas montré d'atteinte de la fertilité chez les mâles ou chez les femelles (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors de l'administration orale, le diroximel fumarate et le diméthyl fumarate sont rapidement métabolisés en monométhyl fumarate avant d'atteindre la circulation systémique. Les effets indésirables sont similaires une fois les médicaments métabolisés.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients traités par le diméthyl fumarate sont les bouffées congestives (35%) et les troubles gastro-intestinaux (c'est-à-dire, diarrhées 14%, nausées 12%, douleurs abdominales 10% et douleurs abdominales hautes 10%). Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment et ayant entraîné l'arrêt du traitement chez les patients traités par le diméthyl fumarate sont les bouffées congestives (3%) et les troubles gastro-intestinaux (4%).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été plus fréquemment rapportés chez les patients traités par diméthyl fumarate par rapport aux patients traités par placebo dans deux essais cliniques pivots de phase 3 contrôlés par placebo et depuis la commercialisation sont présentés dans le tableau 1.

Les effets indésirables sont présentés selon les termes préférentiels de la base de données MedDRA par classes de systèmes d'organes (SOC). L'incidence des effets indésirables ci-dessous est exprimée en fonction des catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 1 : Effets indésirables

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Gastro-entérite	Fréquent
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ¹	Fréquence indéterminée
	Zona ^{1,2}	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie ^{1,3}	Fréquent
	Leucopénie	Fréquent
	Thrombocytopénie	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
	Anaphylaxie ²	Fréquence indéterminée
	Dyspnée ²	Fréquence indéterminée
	Hypoxie ²	Fréquence indéterminée
	Hypotension ²	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Angioedème ²	Fréquence indéterminée
	Sensation de brûlures	Fréquent

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Affections vasculaires	Bouffées congestives ¹	Très fréquent
	Bouffées de chaleur	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rhinorrhée ²	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales ²	Diarrhées	Très fréquent
	Nausées	Très fréquent
	Douleurs abdominales hautes	Très fréquent
	Douleurs abdominales	Très fréquent
	Vomissements	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
	Gastrite	Fréquent
	Troubles gastro-intestinaux	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation de l'aspartate aminotransférase ¹	Fréquent
	Augmentation de l'alanine aminotransférase ¹	Fréquent
	Atteinte hépatique médicamenteuse ²	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Fréquent
	Rash	Fréquent
	Érythème	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Fréquent
Investigations ²	Présence de cétones dans les urines	Très fréquent
	Présence d'albumine dans les urines	Fréquent
	Diminution du nombre de globules blancs	Fréquent

1 Voir la « Description de certains effets indésirables » pour plus d'informations

2 Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.

3 La lymphopénie a été signalée avec une incidence « très fréquente » dans une étude de phase III, ouverte et non contrôlée, portant sur le diroximel fumarate

Description de certains effets indésirables

Bouffées congestives

Dans les études contre placebo sur le diméthyl fumarate, l'incidence des bouffées congestives (34% versus 5%) et des bouffées de chaleur (7% versus 2%) était respectivement plus élevée chez les patients traités par diméthyl fumarate à 240 mg deux fois par jour que chez ceux recevant le placebo. Les bouffées congestives étaient habituellement décrites comme des bouffées congestives ou de chaleur, mais elles pouvaient également comprendre d'autres événements (chaleur, rougeur, démangeaisons ou sensation de brûlure, par exemple). Les bouffées congestives tendaient à survenir en début de traitement (principalement pendant le premier mois) et chez les patients qui les présentaient, ces effets pouvaient se manifester de manière intermittente pendant tout le traitement par diméthyl fumarate. Dans la majorité des cas, ces bouffées congestives étaient d'une sévérité légère à modérée. Au total, 3% des patients traités par diméthyl fumarate ont arrêté le traitement en raison de bouffées congestives. L'incidence des bouffées congestives graves pouvant se caractériser par un érythème généralisé, un rash et/ou un prurit, a été observée chez moins de 1% des patients traités par diméthyl fumarate (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

Dans l'étude de phase 3 en double insu sur le diroximel fumarate (voir rubrique 5.1), des bouffées congestives et des bouffées de chaleur ont été rapportées chez 32,8% et 1,6% des patients traités par le diroximel fumarate et chez 40,6% et 0,8% des patients traités par le diméthyl fumarate. Il n'y a pas eu d'événements graves de bouffées congestives ni d'arrêts du traitement dus à des bouffées congestives.

Troubles gastro-intestinaux

L'incidence des troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhées [14% versus 10%], nausées [12% versus 9%], douleurs abdominales hautes [10% versus 6%], douleurs abdominales [9% versus 4%], vomissements [8% versus 5%] et dyspepsie [5% versus 3%]) était respectivement plus élevée chez les patients traités par diméthyl fumarate que chez les patients sous placebo. L'incidence des troubles gastro-intestinaux était plus élevée en début de traitement (principalement durant le premier mois) et chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux, ces troubles peuvent éventuellement continuer de manière intermittente pendant le traitement par diméthyl fumarate. Pour la majorité des patients présentant des troubles gastro-intestinaux, ces derniers étaient légers ou modérés. Quatre pour cent (4%) des patients traités par diméthyl fumarate ont dû arrêter leur traitement à cause de troubles gastro-intestinaux. L'incidence des troubles gastro-intestinaux graves, notamment des gastro-entérites et des gastrites, a été observée chez moins de 1% des patients traités par diméthyl fumarate (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables gastro-intestinaux rapportés dans l'étude clinique sur le diroximel fumarate et le diméthyl fumarate sont présentés sous la rubrique 5.1.

Fonction hépatique

Sur la base des données des études contrôlées contre placebo sur le diméthyl fumarate, chez la majorité des patients présentant des augmentations des transaminases hépatiques, ces augmentations étaient < 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'incidence accrue d'une augmentation du taux des transaminases hépatiques chez les patients traités par diméthyl fumarate, en comparaison au placebo, était principalement observée durant les 6 premiers mois de traitement. Une augmentation du taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase ≥ 3 x la LSN a été observée respectivement chez 5% et 2% des patients sous placebo et chez 6% et 2% des patients traités par diméthyl fumarate. Les arrêts de traitement dus à un taux élevé de transaminases hépatiques ont été < 1% et comparables chez les patients traités par diméthyl fumarate et chez ceux sous placebo. Des élévations des transaminases ≥ 3 x la LSN accompagnées d'augmentations du taux de la bilirubine totale > 2 x la LSN évocatrices d'une lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament n'ont pas été observées au cours des études contrôlées contre placebo, mais ont été rapportées depuis la commercialisation à la suite de l'administration du diméthyl fumarate ; elles se sont résolues après l'arrêt du traitement.

Lymphopénie

Dans l'étude de phase 3, en ouvert et non contrôlée sur le diroximel fumarate, le traitement a été arrêté chez les patients présentant un nombre de lymphocytes confirmé < $0,5 \times 10^9/L$ ayant persisté pendant ≥ 4 semaines.

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

Dans les études cliniques (contrôlées et non contrôlées), 41% des patients traités par diméthyl fumarate présentaient une lymphopénie (définie dans ces études comme < $0,91 \times 10^9/L$). Une lymphopénie légère (taux $\geq 0,8 \times 10^9/L$ et < $0,91 \times 10^9/L$) a été observée chez 28% des patients ; une lymphopénie modérée (taux $\geq 0,5 \times 10^9/L$ et < $0,8 \times 10^9/L$) persistant pendant au moins six mois a été observée chez 11% des patients ; une lymphopénie sévère (taux < $0,5 \times 10^9/L$) persistant pendant au moins six mois a été observée chez 2% des patients. Dans le groupe présentant une lymphopénie

sévère, les taux de lymphocytes sont restés $< 0,5 \times 10^9/L$ avec la poursuite du traitement chez la majorité des patients.

De plus, dans une étude prospective non contrôlée, réalisée après commercialisation, à la semaine 48 du traitement par diméthyl fumarate (n=185), le nombre de lymphocytes T CD4+ avait modérément (taux $\geq 0,2 \times 10^9/L$ à $< 0,4 \times 10^9/L$) ou sévèrement ($< 0,2 \times 10^9/L$) diminué chez respectivement, 37% ou 6% des patients, tandis que les lymphocytes T CD8+ étaient plus fréquemment réduits chez 59% des patients à des taux $< 0,2 \times 10^9/L$ et 25% des patients à des taux $< 0,1 \times 10^9/L$.

Infections, y compris LEMP et infections opportunistes

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

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

Une lymphopénie modérée à sévère prolongée semble augmenter le risque de LEMP avec le diméthyl fumarate ainsi que le diroximel fumarate ; cependant, une LEMP est également survenue chez des patients traités par diméthyl fumarate présentant une lymphopénie légère. En outre, la majorité des cas de LEMP dans le cadre de la post-commercialisation sont survenus chez des patients > 50 ans.

Des infections zosteriennes (zona) ont été rapportées lors de l'utilisation du diméthyl fumarate. Dans une étude d'extension à long terme, 5% des 1 736 patients atteints de SEP traités par diméthyl fumarate ont présenté un ou plusieurs événements de type zona, en majorité d'intensité légère à modérée. La plupart des patients, notamment ceux ayant présenté une infection zosterienne grave, avaient un nombre de lymphocytes supérieur à la limite inférieure de la normale. Chez une majorité de patients dont le nombre de lymphocytes concomitant était inférieur à la LIN, la lymphopénie a été jugée modérée ou sévère. Depuis la commercialisation, la plupart des cas d'infection zosterienne (zona) étaient sans gravité et ont disparu après traitement. Les données disponibles concernant le nombre absolu de lymphocytes (NAL) chez les patients atteints d'infection herpétique zona depuis la commercialisation sont limitées. Toutefois, la plupart des patients chez qui le NAL a été rapporté ont présenté une lymphopénie modérée ($< 0,8 \times 10^9/L$ à $0,5 \times 10^9/L$) ou sévère ($< 0,5 \times 10^9/L$ à $0,2 \times 10^9/L$) (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques

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

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

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

Population pédiatrique

La sécurité de Vumerity chez les patients pédiatriques n'a pas encore été établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans les cas rapportés de surdosage, les symptômes décrits correspondaient au profil d'effets indésirables connus pour le produit. Il n'existe pas de procédure connue d'accélération de l'élimination ni d'antidote au diroximel fumarate actuellement. En cas de surdosage, il est recommandé d'instaurer un traitement symptomatique si le tableau clinique le justifie.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents immunosuppresseurs, autres immunosuppresseurs. Code ATC : L04AX09

Mécanisme d'action

Le mécanisme par lequel le diroximel fumarate exerce ses effets thérapeutiques chez les patients atteints de SEP n'est pas entièrement connu. Le diroximel fumarate agit via son principal métabolite actif, le monométhyl fumarate. Les études précliniques indiquent que les réponses pharmacodynamiques au monométhyl fumarate semblent être médiées, au moins en partie, par l'activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2 (erythroid-derived 2-like 2). Il a été montré chez des patients que le diméthyl fumarate augmente l'expression des gènes antioxydants NRF2-dépendants.

Effets pharmacodynamiques

Effets sur le système immunitaire

Dans les études cliniques, le diméthyl fumarate a démontré des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Le diméthyl fumarate et le monométhyl fumarate (le métabolite actif du diroximel fumarate et du diméthyl fumarate) réduisent significativement l'activation des cellules immunitaires et la libération ultérieure de cytokines pro-inflammatoires en réponse aux stimuli inflammatoires, et affectent en outre les phénotypes des lymphocytes en réduisant le profil des cytokines pro-inflammatoires (T_H1, T_H17), et favorisent la production de cytokines anti-inflammatoires (T_H2). Dans les études de phase 3 menées chez des patients atteints de SEP (DEFINE, CONFIRM et ENDORSE), lors du traitement par diméthyl fumarate, le nombre moyen de lymphocytes a diminué en moyenne d'environ 30% par rapport au nombre initial au cours de la première année puis est resté stable

Efficacité et sécurité cliniques

Le diroximel fumarate et le diméthyl fumarate sont rapidement métabolisés par des estérases avant d'atteindre la circulation systémique pour donner le même métabolite actif, le monométhyl fumarate,

après l'administration orale. La comparabilité pharmacocinétique du diroximel fumarate avec le diméthyl fumarate a été démontrée en analysant l'exposition au monométhyl fumarate (voir rubrique 5.2), les profils d'efficacité devraient donc être similaires.

Études cliniques réalisées avec le diméthyl fumarate

Deux études randomisées, contrôlées contre placebo, en double aveugle d'une durée de 2 ans (DEFINE et CONFIRM, menées chez respectivement 1 234 et 1 417 patients) chez des patients atteints de SEP-RR ont été réalisées. Aucun patient présentant une forme progressive de SEP n'a été inclus dans ces études.

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

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

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

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

Le TAP dans les groupes traités par l'acétate de glatiramère et le placebo, était respectivement de 0,286 contre 0,401 dans l'étude CONFIRM, ce qui correspond à une réduction de 29% (p = 0,013).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	diméthyl fumarate 240 mg 2 fois/jour	Placebo	diméthyl fumarate 240 mg 2 fois/jour	Acétate de glatiramère
Critères d'évaluation clinique^a					
Nombre de patients	408	410	363	359	350
Taux annualisé de poussées	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Rapport des taux de poussées (IC à 95%)		0,47 (0,37 ; 0,61)		0,56 (0,42 ; 0,74)	0,71 (0,55 ; 0,93)
Pourcentage de patients ayant présenté au moins une poussée	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Rapport de risques (IC à 95%)		0,51 (0,40 ; 0,66)		0,66 (0,51 ; 0,86)	0,71 (0,55 ; 0,92)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	diméthyl fumarate 240 mg 2 fois/jour	Placebo	diméthyl fumarate 240 mg 2 fois/jour	Acétate de glatiramère
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 12 semaines	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Rapport de risques (IC à 95%)		0,62 (0,44 ; 0,87)		0,79 (0,52 ; 1,19)	0,93 (0,63 ; 1,37)
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 24 semaines	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Rapport de risques (IC à 95%)		0,77 (0,52 ; 1,14)		0,62 (0,37 ; 1,03)	0,87 (0,55 ; 1,38)
Critères d'évaluation IRM^b					
Nombre de patients	165	152	144	147	161
Nombre de nouvelles lésions T2 ou de lésions élargies en T2 sur 2 ans ; moyenne (médiane)	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Rapport du nombre moyen de lésions (IC à 95%)		0,15 (0,10 ; 0,23)		0,29 (0,21 ; 0,41)	0,46 (0,33 ; 0,63)
Nombre de lésions rehaussées par le Gd à 2 ans ; moyenne (médiane)	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds ratio (IC à 95%)		0,10 (0,05 ; 0,22)		0,26 (0,15 ; 0,46)	0,39 (0,24 ; 0,65)
Nombre de nouvelles lésions T1 hypo-intenses sur 2 ans ; moyenne (médiane)	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Rapport du nombre moyen de lésions (IC à 95%)		0,28 (0,20 ; 0,39)		0,43 (0,30 ; 0,61)	0,59 (0,42 ; 0,82)

^aToutes les analyses des critères d'évaluation cliniques étaient en intention de traiter ; ^bL'analyse IRM a été réalisée sur une cohorte IRM.

*Valeur p < 0,05 ; **Valeur p < 0,01 ; ***Valeur p < 0,0001 ; # non statistiquement significatif

Une étude d'extension, en ouvert, non contrôlée d'une durée de 8 ans (ENDORSE) a inclus 1 736 patients atteints de SEP-RR éligibles dans les études pivots (DEFINE et CONFIRM). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la sécurité à long terme du diméthyl fumarate chez les patients atteints de SEP-RR. Sur les 1 736 patients, environ la moitié (909, 52%) ont été traités pendant 6 ans ou plus. 501 patients ont été traités de façon continue par diméthyl fumarate à 240 mg deux fois par jour dans les 3 études et 249 patients qui avaient été précédemment traités par placebo dans les études DEFINE et CONFIRM ont reçu un traitement de 240 mg deux fois par jour dans l'étude ENDORSE. Les patients ayant reçu un traitement deux fois par jour en continu ont été traités pendant une période allant jusqu'à 12 ans.

Au cours de l'étude ENDORSE, plus de la moitié de tous les patients traités par diméthyl fumarate à 240 mg deux fois par jour n'ont pas présenté de poussée. Chez les patients traités en continu deux fois par jour dans les 3 études, le TAP ajusté était de 0,187 (IC à 95% : 0,156 ; 0,224) dans les études DEFINE et CONFIRM et 0,141 (IC à 95% : 0,119 ; 0,167) dans l'étude ENDORSE. Chez les patients précédemment traités par placebo, le TAP ajusté a diminué de 0,330 (IC à 95% : 0,266 ; 0,408) dans les études DEFINE et CONFIRM à 0,149 (IC à 95% : 0,116 ; 0,190) dans l'étude ENDORSE.

Dans l'étude ENDORSE, la majorité des patients (> 75%) ne présentaient pas une progression du handicap confirmée (mesurée comme une progression du handicap maintenue à 6 mois). Les résultats

combinés des trois études ont démontré que les patients traités par diméthyl fumarate présentaient des taux faibles et similaires de progression du handicap confirmée avec une légère augmentation des scores EDSS moyens dans l'étude ENDORSE. Les évaluations d'IRM, jusqu'à l'année 6, portant sur 752 patients ayant précédemment été inclus dans la cohorte IRM des études DEFINE et CONFIRM, ont révélé que la majorité des patients (environ 90%) ne présentaient aucune lésion rehaussée par le gadolinium. Au cours des 6 années, le nombre annuel moyen ajusté de nouvelles lésions T2 ou de lésions élargies en T2 et de nouvelles lésions T1 est resté faible.

Efficacité chez les patients présentant une maladie très active :

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

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

Études cliniques réalisées avec Vumerity

La tolérance gastro-intestinale du diroximel fumarate a été évaluée dans une étude de phase 3 randomisée, multicentrique (EVOLVE-MS-2) chez 504 patients adultes atteints de SEP-RR. L'étude incluait une période de traitement en double aveugle d'une durée de 5 semaines et comprenait deux bras de traitement. Les patients se sont soumis à une période de titration de 1 semaine et ont été randomisés (1:1) pour recevoir le diroximel fumarate à 462 mg 2 fois/jour (n = 253) ou du diméthyl fumarate à 240 mg 2 fois/jour (n = 251). Les valeurs médianes des caractéristiques initiales des patients étaient les suivantes : âge 44 ans, durée de la maladie 6,0 ans et score EDSS 2,5. Dans cette étude, la tolérance gastro-intestinale a été examinée à l'aide de l'échelle de symptômes gastro-intestinaux individuels et de leur impact (IGISIS – *Individual GI Symptom and Impact Scale*), qui évaluait l'incidence, l'intensité, l'apparition, la durée et l'impact fonctionnel de cinq symptômes gastro-intestinaux individuels : nausées, vomissements, douleurs abdominales hautes, douleurs dans la partie basse de l'abdomen et diarrhée.

Le taux global d'effets indésirables gastro-intestinaux observés était de 34,8% chez les patients traités par diroximel fumarate et de 49,0% chez les patients traités par diméthyl fumarate. Les arrêts de traitement ont été au total de 1,6% et de 6,0%, respectivement pour le diroximel fumarate et le diméthyl fumarate. Les arrêts pour des raisons liées à la tolérance gastro-intestinale ont été de 0,8% et 4,8%, respectivement pour le diroximel fumarate et le diméthyl fumarate. Les effets indésirables gastro-intestinaux apparus en cours de traitement, $\geq 5\%$ pour le diroximel fumarate ou le diméthyl fumarate, ont été respectivement les suivants : diarrhée (15,4% et 22,3%), nausées (14,6% et 20,7%), douleurs abdominales hautes (6,7% et 15,5%), douleurs abdominales (6,3% et 9,6%), douleurs dans la partie basse de l'abdomen (5,9% et 6,8%) et vomissements (3,6% et 8,8%).

Population pédiatrique

L'efficacité de Vumerity chez les patients pédiatriques n'a pas encore été établie.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vumerity dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la SEP (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le diroximel fumarate subit une hydrolyse pré-systémique rapide par des estérases et est principalement transformé en métabolite actif, le monométhyl fumarate, et métabolite principal inactif, le-2-hydroxyéthyle succinimide (HES). Le diroximel fumarate n'est pas quantifiable dans le plasma après administration orale. Par conséquent, toutes les analyses pharmacocinétiques relatives au diroximel fumarate ont été réalisées sur la base des concentrations plasmatiques de monométhyl fumarate. Les données pharmacocinétiques ont été obtenues à partir de 10 études cliniques menées chez des volontaires sains, de 2 études menées chez des patients atteints de SEP et d'analyses pharmacocinétiques de population. L'évaluation pharmacocinétique a démontré que l'exposition au monométhyl fumarate après l'administration orale de 462 mg de diroximel fumarate et de 240 mg de diméthyl fumarate chez l'adulte est bioéquivalente ; par conséquent, le diroximel fumarate devrait présenter un profil global d'efficacité et de sécurité similaire à celui du diméthyl fumarate.

Absorption

Le T_{max} médian du monométhyl fumarate est de 2,5 à 3 heures. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition globale (aire sous la courbe [ASC]) augmentaient de façon proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses étudiées (49 mg à 980 mg). Après l'administration de diroximel fumarate à 462 mg deux fois par jour chez des patients atteints de SEP dans l'étude EVOLVE-MS-1, la C_{max} moyenne du monométhyl fumarate était de 2,11 mg/L. L'ASC_{dern} moyenne après une dose matinale était de 4,15 mg.h/L. L'ASC quotidienne moyenne à l'état d'équilibre (ASC_{ee}) du monométhyl fumarate a été estimée à 8,32 mg.h/L chez les patients atteints de SEP.

L'administration concomitante du diroximel fumarate avec un repas riche en graisses et en calories n'a pas affecté l'ASC du monométhyl fumarate mais a entraîné une réduction d'environ 44% de la C_{max} par rapport à l'administration à jeun. La C_{max} du monométhyl fumarate avec des repas à faible teneur en graisses et à teneur moyenne en graisses a été réduite d'environ 12% et 25%, respectivement.

La prise d'aliments ne modifie pas de manière cliniquement significative l'exposition au monométhyl fumarate. Par conséquent, Vumerity peut être pris au moment ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume apparent de distribution (V_d) du monométhyl fumarate est compris entre 72 L et 83 L chez les sujets sains après administration du diroximel fumarate. La liaison du monométhyl fumarate aux protéines plasmatiques humaines était inférieure à 25% et n'était pas dépendante de la concentration.

Biotransformation

Chez l'homme, le diroximel fumarate est métabolisé en grande partie par des estérases, présentes dans le tube digestif, le sang et les tissus, avant d'atteindre la circulation systémique. Le métabolisme estérasique du diroximel fumarate produit principalement le monométhyl fumarate, le métabolite actif, et l'HES, un métabolite inactif.

Le métabolisme du monométhyl fumarate se poursuit par l'intermédiaire des estérases, puis du cycle de l'acide tricarboxylique (TCA), sans intervention du système du cytochrome P450 (CYP). L'acide fumarique et l'acide citrique, ainsi que le glucose sont les métabolites résultants du monométhyl fumarate dans le plasma.

Élimination

Le monométhyl fumarate est principalement éliminé sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré, seules des traces sont détectées dans les urines. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) du monométhyl fumarate est d'environ 1 heure, et aucune accumulation des expositions plasmatiques au monométhyl

fumarate n'est survenue lors d'administrations répétées de diroximel fumarate. Dans une étude sur le diméthyl fumarate, il a été établi que la libération de CO₂ était la principale voie d'élimination et permet d'éliminer environ 60% de la dose. L'élimination par voie rénale et fécale sont secondaires, correspondant respectivement à 15,5% et 0,9% de la dose.

L'HES est éliminé du plasma avec un t_{1/2} compris entre 10,7 heures et 14,8 heures. L'HES est principalement éliminé dans l'urine.

Linéarité

L'exposition au monométhyl fumarate augmente de façon quasi-proportionnelle à la dose après administrations répétées de doses multiples comprises entre 49 mg et 980 mg.

Pharmacocinétique dans des groupes particuliers de patients

Le poids corporel est la principale covariable de l'exposition au monométhyl fumarate, avec augmentation de la C_{max} et de l'ASC chez les participants ayant un poids corporel plus faible après l'administration du diroximel fumarate. Aucun effet n'a été observé sur les mesures de sécurité et d'efficacité évaluées dans les études cliniques. Par conséquent, aucun ajustement posologique en fonction du poids corporel n'est requis.

Le sexe et l'âge n'ont pas eu d'effet statistiquement significatif sur la C_{max} et l'ASC du diroximel fumarate. La pharmacocinétique chez les patients d'âge supérieur ou égal à 65 ans n'a pas encore été étudiée.

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du monométhyl fumarate après l'administration de diroximel fumarate n'a pas été étudié. Les paramètres pharmacocinétiques du monométhyl fumarate après l'administration de diroximel fumarate sont corrélés au poids corporel. Par conséquent, on s'attend à ce qu'une même dose entraîne une exposition plus élevée chez les patients pédiatriques ayant un poids corporel inférieur à celui des adultes. Le profil pharmacocinétique du diméthyl fumarate 240 mg deux fois par jour a été évalué dans une petite étude non contrôlée en ouvert menée chez des patients atteints de SEP-RR âgés de 13 à 17 ans (n = 21). La pharmacocinétique du diméthyl fumarate chez ces patients adolescents était similaire à celle observée antérieurement chez des patients adultes.

Origine ethnique

L'origine ethnique n'a aucun effet sur le profil pharmacocinétique du monométhyl fumarate ou de l'HES après l'administration du diroximel fumarate.

Insuffisance rénale

Dans une étude portant sur l'effet de l'insuffisance rénale sur le profil pharmacocinétique du diroximel fumarate, les participants présentant une insuffisance rénale légère (DFGe 60-89 mL/min/1,73 cm³), modérée (DFGe 30-59 mL/min/1,73 cm³) ou sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 cm³) n'ont pas présenté de modifications cliniquement pertinentes de l'exposition au MMF. Cependant, l'exposition à l'HES a augmenté respectivement de 1,3, 1,8 et 2,7 fois avec une insuffisance rénale légère, modérée et sévère (voir rubrique 4.8). Il n'existe aucune donnée disponible sur l'utilisation à long terme du diroximel fumarate chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Compte tenu du fait que le diroximel fumarate et le monométhyl fumarate sont métabolisés par des estérases, sans implication du CYP450, la pharmacocinétique n'a pas encore été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie

La toxicité rénale chez le rat et le singe a inclus une dégénérescence/nécrose tubulaire avec régénération, une hypertrophie tubulaire et/ou une fibrose interstitielle, une augmentation du poids des reins et des modifications des paramètres de pathologie clinique (volume urinaire, gravité spécifique et biomarqueurs de lésions rénales). Dans les études de toxicologie chronique, des événements indésirables rénaux sont apparus à une exposition au monométhyl fumarate égale à l'ASC à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) du diroximel fumarate.

La toxicité gastro-intestinale chez les souris et les rats consistait en une hyperplasie et une hyperkératose de l'estomac non glandulaire (pré-estomac) et du duodénum. Chez le singe, la mauvaise tolérance gastro-intestinale était caractérisée par des vomissements dose-dépendants, une irritation, une hémorragie et une inflammation de l'estomac ainsi qu'une diarrhée. Ces résultats se sont produits à une exposition au monométhyl fumarate d'au moins $2 \times$ l'ASC à la DMRH du diroximel fumarate.

Une inflammation et une nécrose cardiaques ont été observées chez trois rats mâles dans l'étude de toxicité de 91 jours à une exposition au monométhyl fumarate qui était de $4 \times$ l'ASC à la DMRH du diroximel fumarate. Ces résultats cardiaques ont aussi été détectés dans d'autres études de toxicité chez les rats, y compris chez des animaux témoins non traités, mais pas chez les singes. Ces inflammations cardiaques représentent donc vraisemblablement l'exacerbation de lésions de fond fréquentes chez les rats, sans pertinence pour l'homme.

Une dysplasie pharyngée partiellement réversible du fémur proximal et distal et du tibia proximal a été observée chez les singes dans l'étude de toxicité de 91 jours à une exposition au monométhyl fumarate qui était de $15 \times$ l'ASC à la DMRH du diroximel fumarate. La toxicité osseuse pourrait être liée à l'âge prépubertaire des singes, car le développement osseux était également altéré chez les rats juvéniles (voir ci-dessous), mais n'était pas affecté à des doses plus faibles dans l'étude chronique menée chez les singes ou chez les rats adultes matures. Les résultats osseux sont d'une pertinence limitée pour les patients adultes à la dose thérapeutique.

Une toxicité testiculaire consistant en une dégénérescence minimale de l'épithélium germinatif, une incidence accrue de spermatides géantes, une légère diminution des spermatides dans l'épithélium tubulaire et une diminution du poids des testicules a été observée chez les membres d'une portée de type sauvage de souris *rasH2*. Ces résultats sont survenus à une exposition au monométhyl fumarate et à l'HES qui était de $15 \times$ l'ASC à la DMRH du diroximel fumarate, ce qui indique une pertinence humaine limitée à la dose thérapeutique.

Génotoxicité

Les études *in vitro* et *in vivo* réalisées avec le diroximel fumarate n'ont pas apporté la preuve d'un potentiel génotoxique cliniquement pertinent.

Cancérogenèse

Le diroximel fumarate a été testé dans un essai biologique transgénique sur des souris transgéniques *rasH2* et dans un essai biologique de 2 ans sur des rats. Le diroximel fumarate n'était pas cancérigène chez les souris transgéniques et chez les rats femelles, mais augmentait l'incidence des adénomes testiculaires à cellules de Leydig à 150 mg/kg/jour chez les rats mâles (l'exposition au monométhyl

fumarate était environ 2 × plus élevée que l'ASC à la DMRH). La pertinence de ces résultats quant à un risque pour l'homme n'est pas connue.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Le diroximel fumarate n'a pas altéré la fertilité des mâles et des femelles chez les rats à une exposition au monométhyl fumarate qui correspondait à environ 7 × l'ASC à la DMRH du diroximel fumarate.

Chez des rats auxquels on a administré du diroximel fumarate par voie orale pendant la période d'organogenèse à des doses de 40, 100 et 400 mg/kg/jour, un poids corporel fœtal inférieur et des variations de l'ossification du squelette fœtal ont été observés à une dose de diroximel fumarate toxique pour la mère de 400 mg/kg/jour. L'exposition à la NOAEL correspondait à environ 2 × l'ASC du monométhyl fumarate à la DMRH du diroximel fumarate

Chez des lapins auxquels on a administré du diroximel fumarate par voie orale tout au long de l'organogenèse à des doses de 50, 150 et 350 mg/kg/jour, des augmentations des malformations squelettiques (anomalie des centres vertébraux, mauvais alignement sévère des sternèbres et anomalie vertébrale avec anomalie des côtes associée) ont été observées à ≥ 150 mg/kg/jour. À 350 mg/kg/jour, des augmentations des variations squelettiques et des avortements, ainsi qu'une perte post-implantatoire plus importante et des diminutions correspondantes de la viabilité fœtale sont également apparues et étaient potentiellement associées à une toxicité maternelle. L'exposition à la NOAEL correspondait à environ 2 × l'ASC du monométhyl fumarate à la DMRH du diroximel fumarate. La pertinence des malformations squelettiques pour l'homme est actuellement inconnue.

Dans une étude sur le développement pré et post-natal chez des rates gravides ayant reçu du diroximel fumarate à des doses orales de 40, 100 ou 400 mg/kg/jour pendant la gestation, la mise-bas et la lactation, une réduction du poids corporel/des gains pondéraux et de la consommation alimentaire chez la mère associée à une réduction du poids de naissance et du poids corporel/des gains pondéraux de la progéniture ont été observés. L'exposition à la NOAEL correspondait à environ 3 × l'ASC du monométhyl fumarate à la DMRH du diroximel fumarate.

Toxicité chez les animaux juvéniles

Dans une étude menée chez des rats juvéniles et portant sur la toxicité, du diroximel fumarate a été administré par voie orale du 25^e au 63^e jour postnatal (JPN), ce qui équivaut à un âge d'environ 2-3 ans jusqu'à la puberté chez l'homme. En plus de toxicités sur les organes cibles, à savoir les reins et l'estomac non glandulaire, des effets indésirables sur les os ont été observés, notamment une diminution de la taille, de la masse et de la densité du fémur, et des changements au niveau de la géométrie osseuse. Une relation entre les effets sur les os et la baisse du poids corporel est possible, mais l'implication d'un effet direct ne peut être exclue. L'exposition à la NOAEL correspondait à environ 1,4 × l'ASC du monométhyl fumarate à la DMRH du diroximel fumarate pour les patients adultes. Les résultats osseux sont d'une pertinence limitée pour les patients adultes. La pertinence pour les patients pédiatriques n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate éthylique (1:1) type A
Crospovidone de type A
Cellulose, microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Citrate triéthylique
Talc

Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Chlorure de potassium
Carraghénane

Impression de la gélule (encre noire)

Shellac
Hydroxyde de potassium
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en PEHD avec un bouchon sécurisé-enfant en polypropylène et un déshydratant de gel de silice.

Présentation :

Présentations de 120 (1 flacon) ou de 360 (3 flacons) gélules gastro-résistantes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

EU/1/21/1585/001
EU/1/21/1585/002

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

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Alkermes Pharma Ireland Limited
Monksland
Athlone
Co. Westmeath
Irlande
N37 EA09

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vumerity 231 mg, gélules gastro-résistantes
diroximel fumarate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 231 mg de diroximel fumarate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

120 gélules gastro-résistantes
360 gélules gastro-résistantes (3 x 120)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas écraser ni mâcher.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le dessiccant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/21/1585/001 120 gélules gastro-résistantes
EU/1/21/1585/002 360 gélules gastro-résistantes

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Vumerity

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE DE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vumerity 231 mg, gélules gastro-résistantes
diroximel fumarate

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 231 mg de diroximel fumarate.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

120 gélules gastro-résistantes
360 gélules gastro-résistantes

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas écraser ni mâcher.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Ne pas avaler le dessiccant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/21/1585/001 120 gélules gastro-résistantes
EU/1/21/1585/002 360 gélules gastro-résistantes

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Vumerity

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : information du patient

Vumerity 231 mg, gélules gastro-résistantes diroximel fumarate

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Vumerity et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vumerity
3. Comment prendre Vumerity
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Vumerity
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vumerity et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Vumerity

Vumerity contient la substance active diroximel fumarate.

Dans quels cas Vumerity est-il utilisé

Vumerity est utilisé pour traiter la sclérose en plaques (SEP) récurrente rémittente chez les patients adultes.

La sclérose en plaques est une maladie chronique dans laquelle le système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) fonctionne mal et attaque des parties du système nerveux central (le cerveau, la moelle épinière et le nerf optique de l'œil), provoquant une inflammation qui endommage les nerfs et l'isolation qui les entoure. La sclérose en plaques récurrente rémittente se caractérise par des attaques répétées (poussées) s'exerçant sur le système nerveux. Les symptômes varient d'un patient à l'autre mais comportent de façon caractéristique des difficultés à marcher, une sensation de perte de l'équilibre ainsi que des troubles visuels (par exemple vision floue ou double). Ces symptômes peuvent disparaître complètement lorsque la poussée est terminée, mais certains problèmes peuvent persister.

Comment agit Vumerity

On pense que le médicament agit en augmentant l'action d'une protéine appelée « Nrf2 » qui régule certains gènes produisant des « antioxydants » impliqués dans la protection des cellules contre les dommages. Cela permet de contrôler l'activité du système immunitaire et de réduire les lésions du cerveau et de la moelle épinière.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vumerity

Ne prenez jamais Vumerity

- Si vous êtes allergique au diroximel fumarate, à des substances apparentées (appelées fumarates ou esters de l'acide fumarique) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- Si vous êtes suspecté de souffrir d'une infection cérébrale rare appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ou si la LEMP a été confirmée.

Avertissements et précautions

Vumerity peut agir sur le nombre de globules blancs, sur les reins et sur le foie. Avant de commencer le traitement par Vumerity, votre médecin réalisera une analyse de sang pour vérifier votre nombre de globules blancs et voir si vos reins et votre foie fonctionnent correctement. Votre médecin réalisera régulièrement ces analyses durant le traitement. Si votre nombre de globules blancs diminue durant le traitement, votre médecin pourra envisager des analyses supplémentaires ou l'arrêt de votre traitement.

Si vous pensez que votre SEP s'aggrave (par exemple, faiblesse ou changements visuels) ou si vous remarquez de nouveaux symptômes, parlez-en immédiatement à votre médecin, car il peut s'agir des symptômes d'une infection cérébrale rare appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). La LEMP est une affection grave qui peut entraîner une invalidité sévère ou le décès. Lisez les informations sur le sujet « LEMP et diminution du nombre de lymphocytes » à la rubrique 4 de cette notice.

Signalez à votre médecin avant de prendre Vumerity si vous souffrez :

- d'une **infection** grave (pneumonie par exemple) ;
- d'une maladie **rénale** sévère;
- d'une maladie **hépatique** sévère;
- d'une maladie de l'**estomac** ou de l'**intestin**.

Les bouffées congestives (rougeurs sur le visage ou le corps) sont un effet indésirable fréquent. Des bouffées congestives graves accompagnées d'autres symptômes peuvent être le signe d'une réaction allergique sévère et ont été observées chez un faible nombre de patients - voir « Réactions allergiques sévères » à la rubrique 4 de cette notice. Si des bouffées congestives vous causent des problèmes, parlez-en à votre médecin, car il pourra peut-être vous donner un médicament pour traiter ce problème.

Vumerity peut provoquer une réaction allergique grave appelée réaction d'hypersensibilité. Vous devez connaître tous les signes et symptômes importants à surveiller pendant que vous prenez Vumerity. Lisez les informations sur les « Réactions allergiques sévères » à la rubrique 4 de cette notice.

Un zona (*herpes zoster*) peut survenir au cours du traitement par Vumerity. Dans certains cas, de graves complications sont apparues. **Vous devez informer votre médecin** immédiatement si vous pensez présenter des symptômes du zona. Ils sont énumérés à la rubrique 4 de cette notice.

Un trouble rénal rare mais grave (syndrome de Fanconi) a été rapporté avec un médicament contenant des substances actives apparentées (diméthyl fumarate associé à d'autres esters de l'acide fumarique). Si vous remarquez que vous urinez davantage, que vous avez plus soif et que vous buvez plus que d'habitude, ou si vos muscles semblent plus faibles, que vous vous cassez un os ou que vous ressentez simplement des douleurs, parlez-en à votre médecin le plus tôt possible afin qu'il puisse faire des examens complémentaires.

Enfants et adolescents

Ne pas donner ce médicament aux enfants et aux adolescents, car il n'existe qu'une expérience limitée

pour déterminer si Vumerity est sûr et efficace dans cette population.

Autres médicaments et Vumerity

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Notamment :

- des médicaments qui contiennent des **esters de l'acide fumarique** (fumarates) ;
- **des médicaments ayant une action sur le système immunitaire**, y compris **chimiothérapie, immunosuppresseurs** ou **autres médicaments utilisés pour traiter la SEP** ;
- **des médicaments ayant une action sur les reins**, y compris **certains antibiotiques** (tels que les aminoglycosides utilisés pour traiter les infections), les **diurétiques**, **certains antalgiques** (comme l'ibuprofène et d'autres anti-inflammatoires courants y compris des médicaments achetés sans ordonnance) et des médicaments contenant du **lithium**.
- La prise de Vumerity avec certains types de vaccins (*vaccins vivants*) peut provoquer une infection et doit donc être évitée. Votre médecin vous indiquera si d'autres types de vaccins (*vaccins non vivants*) doivent être prescrits.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Ne prenez pas Vumerity si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez discuté avec votre médecin. La raison est que Vumerity pourrait nuire à votre futur bébé. Si vous pouvez être enceinte, vous devez utiliser une contraception fiable.

Allaitement

On ne sait pas si le diroximel fumarate ou ses métabolites passent dans le lait maternel. Votre médecin vous aidera à décider soit d'arrêter d'allaiter soit d'arrêter le traitement par Vumerity, en mettant en balance les bénéfices de l'allaitement et les bénéfices de votre traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vumerity ne devrait pas avoir d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment prendre Vumerity

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 231 mg (une gélule) deux fois par jour. Prenez cette dose initiale pendant les 7 premiers jours, puis passez à la dose d'entretien.

Dose d'entretien

La dose d'entretien recommandée est de 462 mg (deux gélules) deux fois par jour.

Vumerity est pris par voie orale.

Avalez chaque gélule entière, avec un peu d'eau. Ne pas écraser ni mâcher ni saupoudrer le contenu de la gélule sur des aliments, car ceci risque d'augmenter certains effets indésirables.

Vous pouvez prendre Vumerity au moment d'un repas ou à jeun. Si vous présentez des effets indésirables tels que des bouffées congestives ou des problèmes d'estomac, la prise du médicament avec de la nourriture peut atténuer ces symptômes.

Si vous avez pris plus de Vumerity que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de gélules, **informez-en immédiatement votre médecin**. Vous pourriez ressentir des effets indésirables similaires à ceux décrits ci-dessous à la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre Vumerity

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

S'il reste au moins 4 heures avant votre prochaine dose programmée, vous pouvez prendre la dose manquée. Sinon, sautez la dose manquée et prenez la prochaine dose au moment normalement prévu.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

LEMP et diminution du nombre de lymphocytes

La fréquence de la LEMP ne peut pas être estimée à partir des données disponibles (fréquence indéterminée).

Vumerity peut diminuer le nombre de lymphocytes (un type de globule blanc). Le fait d'avoir un faible nombre de globules blancs peut augmenter votre risque d'infection, y compris vous exposer au risque d'une infection rare du cerveau appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). La LEMP peut entraîner un handicap sévère ou le décès. La LEMP est apparue après 1 à 5 ans de traitement par le médicament apparenté, le diméthyl fumarate. Votre médecin doit donc continuer à surveiller vos globules blancs tout au long de votre traitement, et vous devez rester attentif à tout symptôme potentiel de LEMP comme décrit ci-dessous. Le risque de LEMP peut être plus élevé si vous avez déjà pris un médicament qui inhibe votre système immunitaire.

Les symptômes de la LEMP peuvent être similaires à une poussée de SEP. Ils peuvent inclure l'apparition ou l'aggravation d'un affaiblissement d'un côté du corps, de la maladresse, des troubles visuels, des troubles de la pensée ou de la mémoire, une confusion ou des modifications de la personnalité, ou des difficultés d'élocution et de communication pendant quelques jours ou plus. Par conséquent, si vous pensez que votre SEP s'aggrave ou si vous remarquez de nouveaux symptômes pendant votre traitement par Vumerity, il est très important que vous en parliez à votre médecin dès que possible. Parlez-en également à votre partenaire ou aux personnes qui s'occupent de vous et dites-leur quel est votre traitement. Il se peut que des symptômes se développent sans que vous les remarquiez vous-même.

→ Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un quelconque de ces symptômes.

Réactions allergiques sévères

La fréquence des réactions allergiques sévères ne peut pas être estimée à partir des données disponibles (fréquence indéterminée).

Les bouffées congestives sont un effet indésirable très fréquent. Toutefois, si les bouffées congestives sont accompagnées d'une éruption cutanée rouge ou d'urticaire **et** que vous présentez l'un des symptômes suivants :

- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue (*angioedème*),
- respiration sifflante, difficulté à respirer ou essoufflement (*dyspnée, hypoxie*),
- sensations vertigineuses ou perte de conscience (*hypotension*),

cela peut alors représenter une réaction allergique sévère (*anaphylaxie*).

→ **Arrêtez immédiatement de prendre Vumerity et appelez immédiatement un médecin.**

Autres effets indésirables

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- rougeurs sur le visage ou le corps, chaleurs, sensations de brûlures ou de démangeaisons (*bouffées congestives*)
- selles molles (*diarrhée*)
- envie de vomir (*nausée*)
- douleurs ou crampes au niveau de l'estomac

Effets indésirables qui peuvent être détectés dans les analyses de sang ou d'urine

- des substances nommées cétones, naturellement produites dans le corps, apparaissent très fréquemment dans les analyses d'urine pendant la prise de Vumerity
- faible nombre de globules blancs (*lymphopénie, leucopénie*) dans le sang. Un nombre réduit de globules blancs peut signifier que votre corps est moins apte à lutter contre une infection. Si vous avez une infection grave (pneumonie par exemple), consultez immédiatement votre médecin.

Discutez avec votre médecin de la façon de prendre en charge ces effets indésirables. Votre médecin réduira peut-être la dose. Ne réduisez votre dose que si votre médecin vous l'a prescrit.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- inflammation de la paroi intestinale (*gastroentérite*)
- nausées (*vomissements*)
- indigestion (*dyspepsie*)
- inflammation de la paroi de l'estomac (*gastrite*)
- troubles affectant le système digestif (*troubles gastro-intestinaux*)
- sensation de brûlures
- bouffées de chaleur, sensation de chaleur
- démangeaisons cutanées (*prurit*)
- éruption cutanée
- taches cutanées roses ou rouges (*érythème*)

Effets indésirables qui peuvent être détectés dans les analyses de sang ou d'urine

- protéines (*albumine*) dans l'urine (*protéinurie*) ;
- augmentation du taux d'enzymes hépatiques (*ALAT, ASAT*) dans le sang.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- réactions allergiques (*hypersensibilité*) ;
- réduction des plaquettes sanguines.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- lésion du foie due au médicament et augmentation des taux d'enzymes hépatiques mesurées dans les analyses de sang (*ALAT ou ASAT en association avec la bilirubine*) ;
- zona avec symptômes tels que vésicules, brûlures, démangeaisons ou douleurs au niveau de la peau, généralement sur un côté du haut du corps ou du visage, et d'autres symptômes, tels que fièvre et faiblesse dès les premiers stades de l'infection, suivis d'engourdissements, de démangeaisons ou de plaques rouges s'accompagnant d'une douleur intense ;
- nez qui coule (*rhinorrhée*).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Vumerity

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après « EXP ».

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Vumerity

La substance active est le diroximel fumarate.

Chaque gélule contient 231 mg de diroximel fumarate.

Les autres composants sont : contenu de la gélule : copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) de type A ; crospovidone de type A ; cellulose microcristalline ; silice colloïdale anhydre ; citrate triéthyle ; talc ; stéarate de magnésium ; enveloppe de la gélule : hypromellose ; dioxyde de titane (E171) ; chlorure de potassium ; carraghénane ; impression de la gélule : oxyde de fer noir (E172), gomme-laque, hydroxyde de potassium.

Comment se présente Vumerity et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules gastro-résistantes de Vumerity à 231 mg sont blanches et portent l'inscription « DRF 231 mg » à l'encre noire.

Vumerity est disponible en conditionnement de 120 ou 360 (3 x 120) gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Alkermes Pharma Ireland Limited
Monksland
Athlone
Co. Westmeath
Irlande
N37 EA09

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél. : +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 5849901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +3572 2 765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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