

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dimtelzo 120 mg capsule gastrorezistente
Dimtelzo 240 mg capsule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Dimtelzo 120 mg capsule gastrorezistente
Fiecare capsulă gastrorezistentă conține dimetil fumarat 120 mg.

Dimtelzo 240 mg capsule gastrorezistente
Fiecare capsulă gastrorezistentă conține dimetil fumarat 240 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule gastrorezistente

Dimtelzo 120 mg capsule gastrorezistente
Capsule cu capac de culoare verde opac și corp de culoare alb opac, dimensiunea capsulei 0, lungime 21,4 mm, având inscripționat pe corp „DMF 120” cu cerneală neagră, conținând pelete mici albe până la aproape albe.

Dimtelzo 240 mg capsule gastrorezistente
Capsule cu capac și corp de culoare verde opac, dimensiunea capsulei 00, lungime 23,2 mm, având inscripționat pe corp „DMF 240” cu cerneală neagră, conținând pelete mici albe până la aproape albe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dimtelzo este indicat pentru tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste, cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă (SMRR).

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea tratamentului trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Doze

Doza inițială este 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreținere recomandată, de 240 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză programată.

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenței hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreținere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimetil fumarat trebuie administrat împreună cu alimente (vezi pct. 5.2). În cazul acelor pacienți care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacții adverse gastrointestinale, administrarea dimetil fumaratului împreună cu alimente ar putea îmbunătăți tolerabilitatea (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu dimetil fumarat au avut o expunere limitată la pacienții cu vârsta de 55 de ani și peste și nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit față de cel al pacienților mai tineri (vezi pct. 5.2). Având în vedere modul de acțiune al substanței active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

Insuficiență renală și hepatică

Utilizarea dimetil fumarat la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2). Se recomandă precauție atunci când sunt tratați pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Dozele sunt aceleași la adulți și copii și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2.

Există date limitate la copiii cu vârste cuprinse între 10 și 12 ani.

Siguranța și eficacitatea utilizării dimetil fumarat la copii și adolescenți cu vârsta sub 10 ani nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsula trebuie înghițită întreagă. Capsula sau conținutul acesteia nu trebuie sfărâmate, divizate, dizolvate, supte sau mestecate, întrucât filmul enteric al microcomprimatelor previne efectele iritante asupra intestinului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) suspectată sau confirmată diagnostic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Teste sanguine/de laborator

S-au observat modificări în testele de laborator renale în cadrul studiilor clinice, la pacienții tratați cu dimetil fumarat (vezi pct. 4.8). Nu se cunosc implicațiile clinice ale acestor modificări. Evaluările funcției renale (de exemplu, creatinina, azotul ureic în sânge și sumarul de urină) sunt recomandate înainte de începerea tratamentului, după 3 și 6 luni de tratament, la fiecare 6 până la 12 luni ulterior, și când este indicat din punct de vedere clinic.

În urma tratamentului cu dimetil fumarat poate să apară afectare hepatică indusă medicamentos, incluzând creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice (≥ 3 ori valoarea limitei superioare a normalului [LSN]) și creșterea concentrațiilor bilirubinei totale (≥ 2 ori valoarea LSN). Timpul până la debut poate

fi imediat, de câteva săptămâni sau mai lung. După întreruperea tratamentului a fost observată dispariția reacțiilor adverse. Evaluarea aminotransferazelor serice (de exemplu, alanin aminotransferază [ALT], aspartat aminotransferază [AST]) și a concentrațiilor bilirubinei totale este recomandată înainte de inițierea tratamentului și pe durata tratamentului, și când este indicat din punct de vedere clinic.

Pacienții tratați cu dimetil fumarat pot dezvolta limfopenie (vezi pct. 4.8). Înainte de a iniția tratamentul cu dimetil fumarat, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă care să includă numărul de limfocite. Dacă numărul de limfocite este mai redus decât valorile normale, trebuie efectuată o evaluare completă a tuturor cauzelor posibile înainte de inițierea tratamentului cu dimetil fumarat. Dimetil fumarat nu a fost studiat la pacienți cu scădere pre-existentă a numărului limfocitelor, fiind nevoie să se adopte o atitudine precaută în cazul tratării acestor pacienți. Tratamentul cu dimetil fumarat nu trebuie inițiat la pacienți cu limfopenie severă (număr de limfocite $<0,5 \times 10^9/l$).

După începerea tratamentului, la fiecare 3 luni trebuie efectuată hemoleucograma completă, inclusiv numărul de limfocite.

La pacienții cu limfopenie se recomandă vigilență sporită din cauza riscului crescut de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), după cum urmează:

- Tratamentul cu dimetil fumarat trebuie oprit la pacienții cu limfopenie severă prelungită (număr de limfocite $<0,5 \times 10^9/l$) care persistă mai mult de 6 luni.
- La pacienții cu reduceri moderate susținute ale numărului absolut de limfocite, $\geq 0,5 \times 10^9/l$ până la $<0,8 \times 10^9/l$, timp de mai mult de 6 luni, raportul beneficiu/risc al tratamentului cu dimetil fumarat trebuie reevaluat.
- La pacienții cu număr de limfocite sub limita normală inferioară (LNI), așa cum este definită de intervalul de referință al laboratorului local, se recomandă monitorizarea regulată a numărului absolut de limfocite. Trebuie luați în considerare factori suplimentari care ar putea spori și mai mult riscul individual de LMP (vezi subpunctul despre LMP de mai jos).

Numărul limfocitelor trebuie urmărit până la revenirea la valorile normale (vezi pct. 5.1). După recuperare și în lipsa unor opțiuni de tratament alternative, deciziile privind reluarea sau nu a administrării dimetil fumarat după încetarea tratamentului trebuie să se bazeze pe raționamentul clinic.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)

Înainte de începerea tratamentului cu dimetil fumarat, trebuie să fie disponibil un examen IRM inițial de referință (de obicei, într-un interval de 3 luni). Necesitatea unei scanări IRM ulterioare trebuie analizată în conformitate cu recomandările naționale și locale. Imagistica prin RM poate fi considerată drept parte integrantă din urmărirea mai atentă a pacienților pentru care riscul de LMP este considerat a fi crescut. În cazul unei suspiciuni clinice de LMP, trebuie realizat imediat un IRM pentru diagnostic.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

LMP a fost raportată la pacienți cărora li s-a administrat dimetil fumarat (vezi pct. 4.8). LMP este o infecție oportunistă cauzată de virusul John-Cunningham (JCV), care poate fi letală sau poate cauza dizabilități severe.

Cazurile de LMP au apărut la administrarea de dimetil fumarat și de alte medicamente care conțin fumarat în contextul limfopeniei (număr de limfocite sub LNI). Limfopenia moderată până la severă prelungită pare să crească riscul de LMP cu dimetil fumarat; cu toate acestea, riscul nu poate fi exclus la pacienții cu limfopenie ușoară.

Factorii suplimentari care pot contribui la un risc crescut de LMP în contextul limfopeniei sunt:

- durata tratamentului cu dimetil fumarat. Cazurile de LMP au apărut după aproximativ 1 până la 5 ani de tratament, deși relația exactă cu durata tratamentului este necunoscută.
- scăderi profunde ale numărului de celule T CD4+ și în special CD8+, care sunt importante

pentru apărarea imunologică (vezi pct. 4.8) și

- tratament imunosupresor sau imunomodulator anterior (vezi mai jos).

Medicii trebuie să își evalueze pacienții pentru a determina dacă simptomele indică o disfuncție neurologică și dacă da, dacă aceste simptome sunt sau nu tipice pentru SM sau pot sugera LMP. La primul semn sau simptom care sugerează LMP, administrarea dimetil fumarat trebuie întreruptă și trebuie efectuate evaluările diagnostice adecvate, inclusiv determinarea ADN-ului JCV în lichidul cefalorahidian (LCR) prin metodologia cantitativă a reacției în lanț a polimerazei (RLP). Simptomele LMP pot fi similare cu un episod de recădere a sclerozei multiple. Simptomele tipice asociate cu LMP sunt diverse, progresează în decursul unor perioade de câteva zile până la săptămâni și includ slăbiciune progresivă pe o parte a corpului sau stângăcie a membrilor, tulburări ale vederii și modificări ale gândirii, memoriei și orientării, care determină confuzie și modificări de personalitate. Medicii trebuie să fie deosebit de atenți la simptomele care sugerează LMP și pe care pacientul este posibil să nu le observe. De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să își informeze partenerul sau persoanele care îi îngrijesc despre tratamentul lor, deoarece aceștia pot observa simptome de care pacientul nu are cunoștință.

LMP poate apărea numai în prezența unei infecții cu JCV. Trebuie luat în considerare faptul că influența limfopeniei asupra testului pentru anticorpii anti-JCV nu a fost studiată la pacienții tratați cu dimetil fumarat. De asemenea, trebuie reținut că un rezultat negativ la testul de determinare a titrului de anticorpi anti-JCV (în prezența unor valori normale ale limfocitelor) nu exclude posibilitatea unei infecții JCV ulterioare.

Dacă un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu dimetil fumarat trebuie oprit definitiv.

Tratamentul anterior cu medicamente imunosupresive sau imunomodulatoare

Nu a fost efectuat niciun studiu pentru evaluarea eficienței și siguranței tratamentului cu dimetil fumarat la trecerea pacienților de la alte terapii modificatoare de boală la tratamentul cu dimetil fumarat. Este posibilă contribuția medicamentelor imunosupresive administrate anterior la dezvoltarea LMP la pacienții tratați cu dimetil fumarat.

Cazurile de LMP au apărut la pacienții care au fost tratați anterior cu natalizumab, pentru care LMP este un risc stabilit. Medicii trebuie să fie conștienți de faptul că, în cazurile de LMP care apar după întreruperea recentă a tratamentului cu natalizumab, este posibil ca pacienții să nu aibă limfopenie.

În plus, majoritatea cazurilor confirmate de LMP cu dimetil fumarat au apărut la pacienții cu tratament imunomodulator anterior.

La trecerea pacienților de la alte terapii modificatoare de boală la tratamentul cu dimetil fumarat, timpul de înjumătățire și modul de acțiune al celui alt medicament trebuie luate în considerare pentru evitarea unui efect cumulativ asupra sistemului imun și în același timp, pentru reducerea riscului de reactivare a SM. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme complete înainte de începerea administrării de dimetil fumarat și periodic în timpul tratamentului (vezi detaliile de mai sus despre testele de sânge/de laborator).

Insuficiența renală și hepatică severă

Dimetil fumarat nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă sau hepatică severă, prin urmare acești pacienți trebuie tratați cu precauție (vezi pct. 4.2).

Boala gastrointestinală severă activă

Dimetil fumarat nu a fost studiat la pacienți cu boală gastrointestinală severă activă, prin urmare acești pacienți trebuie tratați cu precauție.

Hiperemia facială tranzitorie

În studiile clinice, 34% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au prezentat hiperemie facială tranzitorie. La majoritatea pacienților care au prezentat hiperemie facială tranzitorie, aceasta a fost de severitate ușoară sau moderată. Datele provenite din studiile desfășurate la voluntari sănătoși sugerează probabilitatea ca hiperemia facială tranzitorie asociată cu administrarea de dimetil fumarat să fie mediată de prostaglandine. O cură de tratament de scurtă durată cu acid acetilsalicilic 75 mg în

formă non-gastrorezistentă poate fi benefică la pacienții cu hiperemie facială tranzitorie intolerabilă (vezi pct. 4.5). În două studii desfășurate la voluntari sănătoși, incidența și severitatea hiperemiei faciale tranzitorii au fost reduse pe durata tratamentului.

În studiile clinice, 3 pacienți dintr-un total de 2560 de pacienți tratați cu dimetil fumarat au prezentat simptome grave de hiperemie facială tranzitorie, care au fost probabil reacții de hipersensibilitate sau anafilactoidice. Aceste reacții nu au prezentat risc vital, dar au necesitat spitalizare. Medicii care prescriu acest medicament și pacienții trebuie să fie atenți la această posibilitate în cazul apariției unor reacții adverse severe de hiperemie facială tranzitorie (vezi pct. 4.2, 4.5 și 4.8).

Reacții anafilactice

Au fost raportate cazuri de anafilaxie/reacție anafilactoidă după administrarea de dimetil fumarat după punerea pe piață a medicamentului. Simptomele pot include dispnee, hipoxie, hipotensiune arterială, angioedem, erupție cutanată tranzitorie sau urticarie. Mecanismul anafilaxiei induse de dimetil fumarat este necunoscut. Aceste reacții apar, în general, după prima doză, dar pot apărea, de asemenea, oricând în timpul tratamentului, și pot fi grave și pot pune în pericol viața. Pacienților trebuie să li se recomande să întrerupă administrarea dimetil fumarat și să solicite asistență medicală imediată dacă manifestă semne sau simptome ale anafilaxiei. Tratamentul nu trebuie reluat (vezi pct. 4.8).

Infecții

În studiile clinice de fază 3 controlate cu placebo, incidența infecțiilor (60% față de 58%) și a infecțiilor grave (2% față de 2%) a fost similară la pacienții tratați cu dimetil fumarat, respectiv cu placebo. Cu toate acestea, din cauza proprietăților imunomodulatoare ale dimetil fumaratului (vezi pct. 5.1), dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, trebuie luată în considerare suspendarea tratamentului cu dimetil fumarat, iar înainte de reluarea tratamentului trebuie să se facă o reevaluare a beneficiilor și riscurilor. Pacienții tratați cu dimetil fumarat trebuie instruiți să raporteze medicului simptomele de infecție. Pacienții cu infecții grave nu trebuie să înceapă tratamentul cu dimetil fumarat decât după remiterea infecției/infecțiilor.

Nu a fost observată o creștere a incidenței infecțiilor grave la pacienții cu numărul limfocitelor $<0,8 \times 10^9/l$ sau $<0,5 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.8). Dacă terapia este continuată în prezența limfopeniei moderate până la severe prelungite, nu poate fi exclus riscul unei infecții oportuniste, inclusiv al LMP (vezi pct. 4.4, subpunctul despre LMP).

Infecții cu herpes zoster

Au fost raportate cazuri de herpes zoster asociate cu administrarea dimetil fumarat. Majoritatea cazurilor au fost non-grave, însă au fost raportate și cazuri grave, inclusiv herpes zoster diseminat, herpes zoster oftalmic, herpes zoster auricular, infecție neurologică cu herpes zoster, meningoencefalită cu herpes zoster și meningomielită cu herpes zoster. Aceste evenimente pot apărea în orice moment al tratamentului. Pacienții tratați cu dimetil fumarat trebuie monitorizați pentru semne și simptome de herpes zoster, mai ales dacă este raportată limfocitopenie concomitentă. Dacă apare herpes zoster, trebuie administrat un tratament adecvat pentru herpes zoster. Se va lua în considerare suspendarea tratamentului cu dimetil fumarat la pacienții cu infecții grave, până la rezolvarea infecției (vezi pct. 4.8).

Inițierea tratamentului

Tratamentul cu dimetil fumarat trebuie inițiat treptat, pentru a se reduce apariția hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale (vezi pct. 4.2).

Sindrom Fanconi

Au fost raportate cazuri de sindrom Fanconi pentru un medicament care conține dimetil fumarat în asociere cu alți esteri ai acidului fumaric. Diagnosticul precoce al sindromului Fanconi și întreruperea tratamentului cu dimetil fumarat sunt importante pentru prevenirea apariției insuficienței renale și a osteomalaciei, deoarece sindromul este, de obicei, reversibil. Cele mai importante semne sunt: proteinurie, glucozurie (cu valori normale ale glicemiei), hiperaminoacidurie și fosfaturie (posibil concomitent cu hipofosfatemie). Progresia poate implica simptome precum poliuria, polidipsia și

slăbiciunea musculară proximală. În cazuri rare pot apărea osteomalacie hipofosfatemică cu dureri osoase nelocalizate, fosfatază alcalină crescută în ser și fracturi de stres. Este important de menționat că sindromul Fanconi poate apărea fără valori crescute ale creatininei sau rată scăzută de filtrare glomerulară. În caz de simptome neclare, sindromul Fanconi trebuie luat în considerare și trebuie efectuate examinări adecvate.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță la copii și adolescenți este asemănător din punct de vedere calitativ cu cel la adulți și prin urmare, atenționările și precauțiile se aplică și în cazul copiilor și adolescenților. Pentru diferențele cantitative în ceea ce privește profilul de siguranță, vezi pct. 4.8.

Siguranța pe termen lung a utilizării dimetil fumarat la copii și adolescenți nu a fost încă stabilită.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Dimetil fumarat nu a fost studiat în administrare concomitentă cu medicamente anti-neoplazice sau imunosupresoare, prin urmare administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție. În mai multe studii privind scleroza multiplă, tratamentul concomitent al recăderilor cu o cură scurtă de corticoizi administrați intravenos nu a fost asociat cu o creștere relevantă clinic a incidenței infecțiilor.

În timpul tratamentului cu dimetil fumarat poate fi luată în considerare administrarea concomitentă a vaccinurilor inactivate, în conformitate cu schemele de vaccinare la nivel național. Într-un studiu clinic care a inclus în total 71 de pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă, pacienții tratați cu dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi timp de cel puțin 6 luni (n=38) sau cu interferon non-pegilat timp de cel puțin 3 luni (n=33) au prezentat un răspuns imun comparabil (definit ca o creștere de ≥ 2 ori de la titrul de anticorpi pre-vaccinare la cel post-vaccinare) la anatoxina tetanică (antigen de rapel) și la un vaccin meningococic polizaharidic C conjugat (neoantigen), în timp ce răspunsul imun la diferitele serotipuri ale unui vaccin pneumococic polizaharidic cu valența 23 neconjugat (antigen T-independent) a variat în ambele grupuri de tratament. Un răspuns imun pozitiv, definit drept o creștere de ≥ 4 ori a titrului de anticorpi la cele trei vaccinuri, a fost obținut de un număr mai mic de subiecți în ambele grupuri de tratament. Au fost observate mici diferențe numerice în răspunsul la anatoxina tetanică și la polizaharida pneumococică serotip 3 în favoarea interferonului non-pegilat.

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la eficacitatea și siguranța vaccinurilor vii atenuate la pacienții care utilizează dimetil fumarat. Vaccinurile vii pot prezenta un risc crescut de infecție clinică și nu trebuie administrate la pacienții tratați cu dimetil fumarat decât în cazurile excepționale în care se consideră că acest risc potențial este depășit de riscul pe care îl reprezintă lipsa vaccinării pentru persoana respectivă.

În cursul tratamentului cu dimetil fumarat, trebuie evitată utilizarea simultană a altor derivați de acid fumaric (cu administrare topică sau sistemică).

La om, dimetil fumarat este metabolizat în proporție mare de către esteraze înainte de a ajunge în circulația sistemică, metabolizarea ulterioară având loc prin ciclul acidului tricarboxilic, fără implicarea sistemului citocromului P450 (CYP). Nu au fost identificate riscuri potențiale date de interacțiunile medicamentoase în urma desfășurării studiilor *in vitro* de inhibare sau inducere a CYP, a unui studiu cu p-glicoproteină sau a studiilor privind legarea pe proteine a dimetil fumarat și monometil fumarat (un metabolit primar al dimetil fumarat).

Medicamente frecvent utilizate la pacienții cu scleroză multiplă, interferonul beta-1a cu administrare intramusculară și glatiramerul acetat, au fost testate clinic din punct de vedere al interacțiunilor cu dimetil fumarat și s-a constatat că nu alterează profilul farmacocinetic al dimetil fumaratului.

Datele provenite din studiile clinice desfășurate la voluntari sănătoși sugerează probabilitatea ca hiperemia facială tranzitorie asociată cu administrarea dimetil fumarat să fie mediată de prostaglandine. În două studii desfășurate la voluntari sănătoși, administrarea a 325 mg (sau echivalent) de acid acetilsalicilic în formă non-gastrorezistentă, cu 30 minute înainte de administrarea

dimetil fumarat, pe durata a 4 zile și, respectiv, 4 săptămâni de tratament, nu a alterat profilul farmacocinetic al dimetil fumarat. Înainte de administrarea concomitentă cu dimetil fumarat la pacienții cu SM recurent-remisivă, trebuie luate în considerare riscurile potențiale asociate tratamentului cu acid acetilsalicilic. Utilizarea continuă pe termen lung (> 4 săptămâni) a acidului acetilsalicilic nu a fost studiată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tratamentul concomitent cu medicamente nefrotoxice (de exemplu, aminoglicozide, diuretice, antiinflamatoare nesteroidiene sau litiu) poate crește potențialul de apariție a reacțiilor adverse renale (de exemplu, proteinurie, vezi pct. 4.8) la pacienții care iau dimetil fumarat (vezi pct. 4.4, Teste sanguine/de laborator).

Consumul de alcool etilic în cantități moderate nu afectează expunerea la dimetil fumarat și nu a fost asociat cu o creștere a reacțiilor adverse. Consumul unor cantități mari de băuturi alcoolice tari (peste 30% alcool în procente de volum) trebuie evitat în intervalul de o oră după administrarea dimetil fumarat, întrucât alcoolul etilic poate crește frecvența reacțiilor adverse gastrointestinale.

Studiile *in vitro* de inducere a CYP nu au demonstrat existența unei interacțiuni între dimetil fumarat și contraceptivele orale. În cadrul unui studiu *in vivo*, administrarea concomitentă de dimetil fumarat cu un contraceptiv oral combinat (norgestimat și etinil estradiol) nu a generat nicio modificare relevantă a expunerii la contraceptivul oral. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu contraceptive orale care conțin alți progestogeni; cu toate acestea, nu este de așteptat un efect al dimetil fumarat asupra expunerii la acestea.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea dimetil fumarat la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dimetil fumarat nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.5). Dimetil fumarat nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar și dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dimetil fumarat/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu dimetil fumarat. Trebuie luat în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele dimetil fumarat asupra fertilității la om. Datele provenite din studiile preclinice nu sugerează faptul că dimetil fumarat ar fi asociat cu un risc crescut de scădere a fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dimetil fumarat nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar în cadrul studiilor clinice nu s-au constatat efecte asociate cu dimetil fumarat care ar avea potențialul de a influența această capacitate.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență $\geq 10\%$) apărute la pacienții tratați cu dimetil fumarat au fost hiperemia facială tranzitorie și reacțiile gastrointestinale (de exemplu, diaree, greață, durere abdominală, durere la nivelul abdomenului superior). Hiperemia facială tranzitorie și reacțiile gastrointestinale au tendința de a apărea în perioada de început a tratamentului (în principal, în prima lună) iar la pacienții care prezintă hiperemie facială tranzitorie și reacții gastrointestinale, aceste reacții pot continua să apară intermitent pe toată durata tratamentului cu dimetil fumarat. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate care au dus la întreruperea tratamentului (incidență $> 1\%$) la pacienții tratați cu dimetil fumarat au fost hiperemia facială tranzitorie (3%) și reacțiile gastrointestinale (4%).

În cadrul studiilor clinice controlate cu placebo și necontrolate, un total de 2513 de pacienți au primit dimetil fumarat pe perioade de până la 12 ani, cu o expunere globală echivalentă de 11318 persoane-ani. În total, 1169 de pacienți au primit tratament cu dimetil fumarat timp de cel puțin 5 ani și 426 de pacienți au primit tratament cu dimetil fumarat timp de cel puțin 10 ani. Aspectele constatate în cadrul studiilor clinice necontrolate sunt concordante cu cele constatate în cadrul studiilor clinice controlate față de placebo.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse apărute în studiile clinice, studiile privind siguranța post-autorizare și raportările spontane sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Reacțiile adverse sunt prezentate folosind termenii agreeți MedDRA și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Incidența reacțiilor adverse prezentate mai jos este exprimată conform următoarelor categorii:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categorie de frecvență
Infecții și infestări	Gastroenterită	Frecvente
	Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)	Cu frecvență necunoscută
	Herpes zoster	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Limfopenie	Frecvente
	Leucopenie	Frecvente
	Trombocitopenie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
	Anafilaxie	Cu frecvență necunoscută
	Dispnee	Cu frecvență necunoscută
	Hipoxie	Cu frecvență necunoscută
	Hipotensiune arterială	Cu frecvență necunoscută
	Angioedem	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Senzație de arsură	Frecvente
Tulburări vasculare	Hiperemie facială tranzitorie	Foarte frecvente
	Bufeuri	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinoree	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	Durere la nivelul abdomenului superior	Foarte frecvente

	Durere abdominală	Foarte frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente
	Gastrită	Frecvente
	Tulburări gastrointestinale	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creștere a aspartat-aminotransferazei	Frecvente
	Creștere a alanin-aminotransferazei	Frecvente
	Afectare hepatică indusă de medicamente	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente
	Erupții cutanate tranzitorii	Frecvente
	Eritem	Frecvente
	Alopecie	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Proteinurie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Senzație de căldură	Frecvente
Investigații diagnostice	Prezența cetonei în urină	Foarte frecvente
	Albumină prezentă în urină	Frecvente
	Scădere a numărului celulelor albe sanguine	Frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hiperemie facială tranzitorie

În cadrul studiilor controlate cu placebo, incidența hiperemiei faciale tranzitorii (34% față de 4%) și a bufeurilor (7% față de 2%) a fost crescută la pacienții tratați cu dimetil fumarat, comparativ cu cei tratați cu placebo. Hiperemia facială tranzitorie este adeseori descrisă ca hiperemie sau bufeuri, dar poate include și alte reacții (de exemplu, senzație de căldură, înroșire, prurit și senzație de arsură). Hiperemia facială tranzitorie are tendința de a apărea în perioada de început a tratamentului (în principal, în prima lună) și, la pacienții care prezintă hiperemie facială tranzitorie, aceste reacții pot continua să apară intermitent pe toată durata tratamentului cu dimetil fumarat. La pacienții care prezintă hiperemie facială tranzitorie, majoritatea acestor reacții au fost de severitate ușoară sau moderată. Per total, 3% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au întrerupt tratamentul din cauza hiperemiei faciale tranzitorii. Manifestări de hiperemie facială tranzitorie gravă, care pot fi caracterizate prin eritem generalizat, erupții cutanate și/sau prurit, au fost observate la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Tulburări gastrointestinale

Incidența reacțiilor adverse gastrointestinale (de exemplu diaree [14% față de 10%], greață [12% față de 9%], durere la nivelul abdomenului superior [10% față de 6%], durere abdominală [9% față de 4%], vărsături [8% față de 5%] și dispepsie [5% față de 3%]) a fost crescută la pacienții tratați cu dimetil fumarat comparativ cu cei tratați cu placebo. Reacțiile gastrointestinale au tendința de a apărea în perioada de început a tratamentului (în principal, în prima lună) și, la pacienții care prezintă reacții gastrointestinale, aceste reacții pot continua să apară intermitent pe toată durata tratamentului cu dimetil fumarat. La majoritatea pacienților care au prezentat reacții gastrointestinale, acestea au fost de severitate ușoară sau moderată. Patru procente (4%) dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor gastrointestinale. Reacții gastrointestinale grave, incluzând gastroenterită și gastrită, au fost observate la 1% dintre pacienții tratați cu Dimetil fumarat (vezi pct. 4.2).

Funcție hepatică

Pe baza datelor provenite din studiile controlate cu placebo, majoritatea pacienților care au prezentat creșteri au avut valori ale transaminazelor hepatice <3 ori limita superioară a valorilor normale (LSN). Incidența mărită a cazurilor de creștere a transaminazelor hepatice la pacienții tratați cu dimetil fumarat, comparativ cu placebo, a fost observată în principal în primele 6 luni de tratament. Creșteri ale alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferazei cu ≥ 3 ori valoarea LSN au fost observate la 5%, respectiv 2% dintre pacienții tratați cu placebo și la 6%, respectiv 2% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat. Întreruperile de tratament datorate creșterii transaminazelor hepatice au fost $<1\%$ și au fost similare la pacienții tratați cu dimetil fumarat și cei cu placebo. În cadrul studiilor controlate cu placebo nu au fost observate creșteri ale transaminazelor ≥ 3 ori valoarea LSN concomitent cu creșteri ale bilirubinei totale >2 ori valoarea LSN.

În experiența de după punerea pe piață, în urma administrării dimetil fumarat, au fost raportate creșteri ale enzimelor hepatice și cazuri de afectare hepatică indusă medicamentos (creșteri ale transaminazelor ≥ 3 ori valoarea LSN concomitent cu creșteri ale bilirubinei totale >2 ori valoarea LSN), care au dispărut la întreruperea tratamentului.

Limfopenie

În studiile controlate comparativ cu placebo, majoritatea pacienților ($>98\%$) au avut valori normale ale limfocitelor înainte de inițierea tratamentului. În urma inițierii tratamentului cu dimetil fumarat, numărul mediu al limfocitelor a scăzut în primul an, apoi s-a stabilizat. În medie, scăderea numărului de limfocite a fost de aproximativ 30% față de valoarea de la momentul inițial. Valoarea medie și cea mediană a numărului de limfocite au rămas în limite normale. Situații în care numărul de limfocite a fost $<0,5 \times 10^9/l$ au fost observate la $<1\%$ dintre pacienții tratați cu placebo și la 6% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat. Un nivel al numărului de limfocite $<0,2 \times 10^9/L$ a fost observat la 1 pacient tratat cu dimetil fumarat și la niciunul dintre pacienții tratați cu placebo.

În studiile clinice (atât controlate, cât și necontrolate), 41% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au avut limfopenie (definită în aceste studii ca $<0,91 \times 10^9/L$). Limfopenie ușoară (număr $\geq 0,8 \times 10^9/L$ până la $<0,91 \times 10^9/L$) a fost observată la 28% dintre pacienți; limfopenie moderată (număr $\geq 0,5 \times 10^9/L$ până la $<0,8 \times 10^9/L$) persistentă timp de cel puțin șase luni a fost observată la 11% dintre pacienți; limfopenie severă (număr $<0,5 \times 10^9/L$) persistentă timp de cel puțin șase luni a fost observată la 2% dintre pacienți. În grupul cu limfopenie severă, majoritatea numerelor de limfocite au rămas $<0,5 \times 10^9/L$ cu continuarea tratamentului.

În plus, într-un studiu necontrolat, prospectiv, după punerea pe piață, în săptămâna 48 de tratament cu dimetil fumarat ($n=185$), numărul de celule T CD4+ a fost moderat (între $\geq 0,2 \times 10^9/l$ și $<0,4 \times 10^9/l$) sau sever redus ($<0,2 \times 10^9/l$) la până la 37% sau, respectiv, 6% dintre pacienți, în timp ce numărul de celule T CD8+ a fost mai frecvent redus, cu până la 59% dintre pacienți cu valori $<0,2 \times 10^9/l$ și 25% dintre pacienți la valori $<0,1 \times 10^9/l$. În cadrul studiilor clinice controlate și necontrolate, pacienții care au întrerupt tratamentul cu dimetil fumarat cu număr de limfocite sub limita inferioară a normalului (LIN) au fost monitorizați în ceea ce privește recuperarea numărului de limfocite la LIN (vezi pct. 5.1).

Infecții, care includ LMP și infecții oportuniste

Au fost raportate cazuri de infecții cu virusul John Cunningham (JCV) care cauzează leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), asociate cu dimetil fumarat (vezi pct. 4.4). LMP poate fi letală sau poate cauza dizabilități severe. Într-unul dintre studiile clinice, un pacient care a luat dimetil fumarat a dezvoltat LMP în contextul limfopeniei severe prelungite (număr de limfocite predominant $<0,5 \times 10^9/L$ timp de 3,5 ani), cu un rezultat fatal. După punerea pe piață, LMP a apărut și în prezența limfopeniei moderate și ușoare ($>0,5 \times 10^9/L$ până la $<LNI$, așa cum este definită de intervalul de referință al laboratorului local).

În mai multe cazuri de LMP cu determinarea subseturilor de celule T la momentul diagnosticării LMP, numărul de celule T CD8+ a fost găsit scăzut la $<0,1 \times 10^9/L$, în timp ce reducerile numărului de celule T CD4+ au fost variabile (de la $<0,05$ la $0,5 \times 10^9/L$) și corelat mai mult cu severitatea generală

a limfopeniei (de la $<0,5 \times 10^9/L$ la $<LNI$). În consecință, raportul $CD4+/CD8+$ a fost crescut la acești pacienți.

Limfopenia moderată până la severă prelungită pare să crească riscul de LMP cu dimetil fumarat; cu toate acestea, LMP a apărut și la pacienți cu limfopenie ușoară. În plus, majoritatea cazurilor de LMP după punerea pe piață au apărut la pacienți >50 de ani.

Au fost raportate infecții cu herpes zoster la utilizarea dimetil fumarat. Într-o extensie a unui studiu, pe termen lung, în desfășurare, în care 1736 de pacienți cu scleroză multiplă sunt tratați cu dimetil fumarat, aproximativ 5% au prezentat unul sau mai multe evenimente de herpes zoster, majoritatea fiind de gravitate redusă până la moderată. Majoritatea subiecților, inclusiv cei care au prezentat o infecție gravă cu herpes zoster, au avut un număr de limfocite peste limita inferioară a valorilor normale. La majoritatea subiecților cu un număr de limfocite sub LNI, limfopenia a fost evaluată ca fiind moderată sau severă. După punerea pe piață, majoritatea cazurilor de infecție cu herpes zoster nu au fost grave și au fost rezolvate cu tratament. Sunt disponibile date limitate despre numărul absolut de limfocite (ALC) la pacienți cu infecție cu herpes zoster după punerea pe piață. Cu toate acestea, atunci când a fost raportat, majoritatea pacienților au prezentat limfopenie moderată (de la $<0,5 \times 10^9/L$ până la $0,8 \times 10^9/L$) sau severă (de la $<0,5 \times 10^9/L$ până la $0,2 \times 10^9/L$) (vezi pct. 4.4).

Valori anormale ale testelor de laborator

În studiile controlate placebo, incidența detectării cetonelor în urină (1+ sau mai mare) a fost mai mare la pacienții tratați cu dimetil fumarat (45%) decât la cei tratați cu placebo (10%). Nu au fost observate consecințe clinice nedorite în cadrul studiilor clinice.

Valorile 1,25-dihidroxivitaminei D au scăzut la pacienții tratați cu dimetil fumarat față de cei tratați cu placebo (valoarea mediană a procentului de scădere de la momentul inițial la 2 ani a fost de 25% față de 15%, respectiv), iar valorile nivelurile hormonului paratiroidian (PTH) au crescut la pacienții tratați cu dimetil fumarat față de cei tratați cu placebo (valoarea mediană a procentului de creștere de la momentul inițial la 2 ani a fost de 29% față de 15%, respectiv). Valorile medii pentru ambii parametri au rămas în limite normale.

A fost observată o creștere tranzitorie a numărului mediu de eozinofile în primele 2 luni de tratament.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu randomizat, deschis, controlat activ, cu durata de 96 săptămâni, efectuat la copii și adolescenți cu SMRR și vârste cuprinse între 10 și sub 18 ani (120 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, apoi 240 mg de două ori pe zi pentru restul perioadei de tratament; populația de studiu, $n=78$), profilul de siguranță la copii și adolescenți a apărut similar celui observat anterior la pacienții adulți. Designul studiului clinic la copii și adolescenți a fost diferit de cel al studiilor clinice controlate cu placebo la adulți. Prin urmare, nu poate fi exclusă influența conceperii studiului clinic asupra diferențelor numerice privind reacțiile adverse dintre copii și adolescenți și populația adultă. Următoarele evenimente adverse au fost raportate mai frecvent ($\geq 10\%$) la copii și adolescenți decât în cazul populației adulte:

- A fost raportată cefalee la 28% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat față de 36% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a.
- Au fost raportate tulburări gastrointestinale la 74% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat față de 31% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a. Dintre acestea, durerea abdominală și vărsăturile au fost cel mai frecvent raportate cu dimetil fumarat.
- Au fost raportate tulburări respiratorii, toracice și mediastinale la 32% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat față de 11% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a. Dintre acestea, durerea orofaringiană și tusea au fost cel mai frecvent raportate cu dimetil fumarat.
- A fost raportată dismenoree la 17% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat față de 7% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a.

În cadrul unui studiu necontrolat, deschis, de mici dimensiuni, cu durata de 24 săptămâni, efectuat la copii și adolescenți cu SMRR și vârste cuprinse între 13 și 17 ani (120 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, apoi 240 mg de două ori pe zi pentru restul perioadei de tratament; populația de siguranță, n=22), urmat de un studiu de extensie de 96 săptămâni (240 mg de două ori pe zi; populația de siguranță, n=20), profilul de siguranță a apărut similar celui observat la pacienții adulți.

Există date limitate la copiii cu vârste cuprinse între 10 și 12 ani. Siguranța și eficacitatea utilizării Dimetil fumarat la copii și adolescenți cu vârsta sub 10 ani nu au fost încă stabilite.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1

București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj cu dimetil fumarat. Simptomele descrise în aceste cazuri au fost concordante cu profilul de reacții adverse cunoscut pentru dimetil fumarat. Nu se cunosc intervenții terapeutice care ar putea accelera eliminarea dimetil fumarat, nici nu există un antidot cunoscut. În caz de supradozaj, se recomandă să fie inițiat tratament simptomatic de susținere după cum este clinic indicat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX07

Mecanism de acțiune

Mecanismul prin care dimetil fumarat exercită efecte terapeutice în scleroza multiplă nu este pe deplin înțeles. Studiile preclinice indică faptul că răspunsurile farmacodinamice ale dimetil fumarat par să fie mediate, în principal, prin activarea căii transcripționale a factorului nuclear (derivat eritroidal 2)-like 2 (Nrf2). S-a constatat că dimetil fumarat este un regulator în sens crescător al genelor antioxidante Nrf2-dependente la pacienți (de exemplu NAD(P)H dehidrogenaza, chinona 1; [NQO1]).

Efecte farmacodinamice

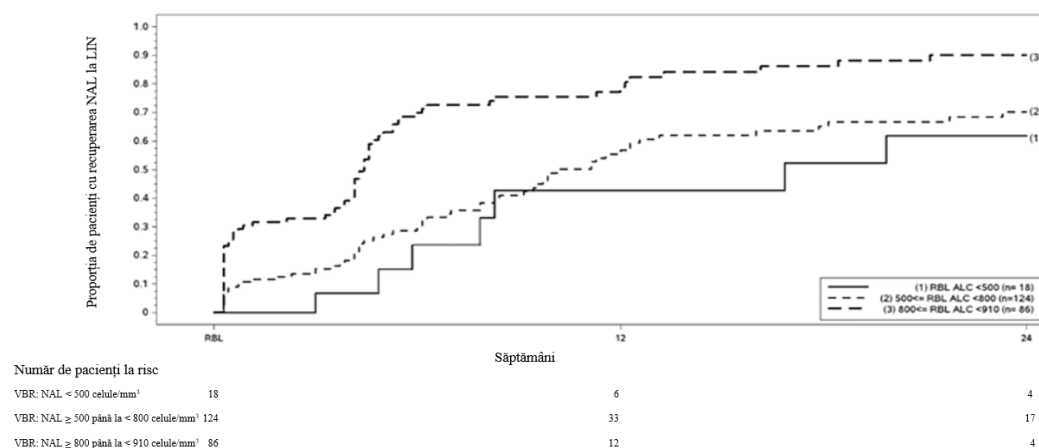
Efecte asupra sistemului imunitar

În cadrul studiilor preclinice și clinice, dimetil fumarat a demonstrat proprietăți anti-inflamatorii și imunomodulatoare. În modelele preclinice, dimetil fumarat și monometil fumarat, principalul metabolit al dimetil fumarat, au redus semnificativ activarea celulelor imune și eliberarea consecutivă a citokinelor pro-inflamatorii, ca răspuns la stimuli inflamatori. În studiile clinice la pacienții cu psoriazis, dimetil fumarat a afectat fenotipul limfocitar printr-o down-reglare a profilului pro-inflamator al citokinelor (T_H1, T_H17) și a favorizat producerea factorului anti-inflamator (T_H2). Dimetil fumarat a demonstrat o activitate terapeutică pe multiple modele de leziuni inflamatorii și neuroinflamatorii. În studiile de fază 3 efectuate la pacienți cu SM (DEFINE, CONFIRM și ENDORSE), valoarea medie a numărului de limfocite a scăzut în primul an, în medie, cu aproximativ 30% față de valoarea de la momentul inițial, ulterior stabilizându-se. În aceste studii, pacienții care au întrerupt tratamentul cu dimetil fumarat cu un număr de limfocite sub limita inferioară a normalului

(LIN, 910 celule/mm³) au fost monitorizați în ceea ce privește recuperarea numărului de limfocite la LIN.

Figura 1 arată proporția de pacienți estimați a atinge LIN pe baza metodei Kaplan-Meier, fără limfopenie severă prelungită. Valoarea de bază de recuperare (VBR) a fost definită drept ultima valoare NAL în timpul tratamentului înainte de întreruperea tratamentului cu dimetil fumarat. Proporția estimată de pacienți care se recuperează la LIN (NAL $\geq 0,9 \times 10^9/l$) în săptămâna 12 și 24 cu limfopenie ușoară, moderată sau severă la VBR este prezentată în Tabelul 1, Tabelul 2 și Tabelul 3 cu intervalele de încredere 95% corespunzătoare. Eroarea standard a estimatorului Kaplan-Meier privind funcția de supraviețuire este calculată folosind formula Greenwood.

Figura 1: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți cu recuperare la ≥ 910 celule/mm³ LIN față de valoarea de bază de recuperare (VBR)



Tabelul 1: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți care se estimează să atingă LIN, limfopenie ușoară la valoarea de bază de recuperare (VBR), excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită

Numărul de pacienți cu limfopenie ușoară ^a aflați la risc	Momentul inițial N=86	Săptămâna 12 N=12	Săptămâna 24 N=4
Proporția care atinge LIN (Î 95%)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pacienții cu NAL < 910 și ≥ 800 celule/mm³ la VBR, excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită.

Tabelul 2: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți care se estimează să atingă LIN, limfopenie moderată la valoarea de bază de recuperare (VBR), excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită

Numărul de pacienți cu limfopenie moderată ^a aflați la risc	Momentul inițial N=124	Săptămâna 12 N=33	Săptămâna 24 N=17
Proporția care atinge LIN (Î 95%)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pacienții cu NAL < 800 și ≥ 500 celule/mm³ la VBR, excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită.

Tabelul 3: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți care se estimează să atingă LIN, limfopenie severă la valoarea de bază de recuperare (VBR), excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită

Numărul de pacienți cu limfopenie severă ^a aflați la risc	Momentul inițial N=18	Săptămâna 12 N=6	Săptămâna 24 N=4
Proporția care atinge LIN (Î 95%)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pacienții cu NAL < 500 celule/mm³ la VBR, excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită.

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost efectuate două studii randomizate, controlate placebo, desfășurate în regim dublu-orb, cu durată de 2 ani (studiul DEFINE cu 1234 pacienți și studiul CONFIRM cu 1417 pacienți), la pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR). Pacienții cu forme progresive de SM nu au fost incluși în aceste studii. Eficacitatea (vezi tabelul de mai jos) și siguranța au fost demonstrate la pacienți având scoruri cuprinse între 0 și 5 (inclusiv) pe Scala Extinsă a Stării de Incapacitate (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS), care au suferit cel puțin 1 recădere în anul dinaintea momentului randomizării sau în intervalul de 6 săptămâni înainte de randomizare au fost supuși unei examinări cerebrale prin imagistică cu rezonanță magnetică (IRM) ce a indicat prezența a cel puțin a unei leziuni cu acumulare de gadolinu (Gd⁺). Studiul CONFIRM a conținut un comparator de referință, reprezentat de glatiramer acetat, utilizat în regim orb pentru evaluator (adică medicul din studiu/investigatorul care evaluează răspunsul la tratamentul de studiu a lucrat în regim orb).

În DEFINE, pacienții au prezentat următoarele valori mediane la momentul inițial: vârsta 39 de ani, durată bolii 7,0 ani, scorul EDSS 2,0. În plus, 16% dintre pacienți au avut un scor EDSS >3,5; 28% au avut ≥ 2 recăderi în anul precedent și 42% au primit anterior alte tratamente aprobate pentru SM. În cohorta IRM, 36% dintre pacienții care au fost înrolați în studiu au prezentat leziuni Gd⁺ la momentul inițial (numărul mediu de leziuni Gd⁺ 1,4).

În CONFIRM, pacienții au prezentat următoarele valori mediane la momentul inițial: vârsta 37 de ani, durată bolii 6,0 ani, scorul EDSS 2,5. În plus, 17% dintre pacienți au avut un scor EDSS >3,5; 32% au avut ≥2 recăderi în anul precedent și 30% au primit anterior alte tratamente aprobate pentru SM. În cohorta IRM, 45% dintre pacienții care au fost înrolați în studiu au prezentat leziuni Gd⁺ la momentul inițial (numărul mediu de leziuni Gd⁺ 2,4).

Comparativ cu placebo, pacienții tratați cu dimetil fumarat au prezentat o reducere semnificativă clinic și statistic în ceea ce privește: obiectivul final principal de evaluare al studiului DEFINE, și anume proporția de pacienți cu recădere la 2 ani; și obiectivul final principal de evaluare al studiului CONFIRM, și anume rata anualizată a recăderilor (RAR) la 2 ani.

RAR pentru glatiramer acetat și placebo a fost de 0,286 și 0,401 respectiv în studiul CONFIRM, corespunzând unei reduceri de 29% ($p=0,013$), care este concordantă cu indicația de prescripție aprobată.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi	Placebo	Dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi	Glatiramer acetat
Obiective finale de evaluare clinică^a					
Nr. pacienți	408	410	363	359	350
Rata anualizată a recăderilor	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Raportul ratelor (Î 95%)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Proporția subiecților cu recăderi	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Raportul de risc (Î 95%)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Proporția subiecților cu progresie confirmată a afecțiunii pe 12 săptămâni	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Raportul de risc (Î 95%)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Proporția subiecților cu progresie confirmată a afecțiunii pe 24 săptămâni	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Raportul de risc (Î 95%)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Obiective finale de evaluare prin IRM^b					
Nr. pacienți	165	152	144	147	161
Numărul mediu (median) al leziunilor T2 noi sau nou intrate în proces de mărire, la 2 ani	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Raportul mediei leziunilor (Î 95%)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Numărul mediu (median) al leziunilor Gd la 2 ani	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Raportul șanselor (Î 95%)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi	Placebo	Dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi	Glatiramer acetat
Numărul mediu (median) al leziunilor T1 noi hipointense, la 2 ani	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Raportul mediei leziunilor (Î 95%)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aToate analizele obiectivelor clinice au fost de tipul intenție de tratament; ^banaliza IRM a utilizat cohorta IRM

*valoarea p <0,05; **valoarea p <0,01; ***valoarea p <0,0001; #nu este semnificativ statistic

Un studiu de extensie deschis, necontrolat, cu durata de 8 ani (ENDORSE) a înrolat 1736 pacienți eligibili cu SMRR din studiile pivot (DEFINE și CONFIRM). Obiectivul principal al studiului a fost de a evalua siguranța pe termen lung a dimetil fumaratului la pacienții cu SMRR. Dintre cei 1736 pacienți, aproximativ jumătate (909, 52%) au fost tratați timp de 6 ani sau mai mult. 501 pacienți au fost tratați în mod continuu cu dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi în toate cele 3 studii și 249 pacienți care au fost tratați anterior cu placebo în studiile DEFINE și CONFIRM au primit tratament cu 240 mg de două ori pe zi în studiul ENDORSE. Pacienții care au primit tratament de două ori pe zi în mod continuu au fost tratați timp de până la 12 ani.

În cadrul studiului ENDORSE, mai mult de jumătate din toți pacienții tratați cu dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi nu au prezentat o recădere. Pentru pacienții tratați în mod continuu de două ori pe zi în toate cele 3 studii, RAR ajustată a fost de 0,187 (Î 95%: 0,156; 0,224) în studiile DEFINE și CONFIRM și 0,141 (Î 95%: 0,119; 0,167) în studiul ENDORSE. Pentru pacienții tratați anterior cu placebo, RAR ajustată a scăzut de la 0,330 (Î 95%: 0,266; 0,408) în studiile DEFINE și CONFIRM la 0,149 (Î 95%: 0,116; 0,190) în studiul ENDORSE.

În studiul ENDORSE, majoritatea pacienților (>75%) nu au avut progresie confirmată a dizabilității (măsurată ca progresie susținută a dizabilității pe 6 luni). Rezultatele cumulate din cele trei studii au demonstrat că pacienții tratați cu dimetil fumarat au avut rate constante și scăzute de progresie confirmată a dizabilității, cu o ușoară creștere a scorurilor medii EDSS în cadrul ENDORSE. Evaluările IRM (până în anul 6, incluzând 752 pacienți care au fost incluși anterior în cohorta IRM din cadrul studiilor DEFINE și CONFIRM) au arătat că majoritatea pacienților (aproximativ 90%) nu au prezentat leziuni care intensifică Gd. Pe parcursul a 6 ani, numărul mediu anual ajustat de leziuni T2 noi sau noi în creștere și noi T1 a rămas scăzut.

Eficacitatea la pacienții cu nivel înalt de activitate a bolii:

În cadrul studiilor DEFINE și CONFIRM, a fost observat un efect consistent al tratamentului asupra recăderilor într-un subgrup de pacienți cu nivel înalt de activitate a bolii, în timp ce efectul asupra perioadei de progresie susținută a dizabilității la 3 luni nu a fost stabilit cu exactitate. Datorită design-ului studiilor, nivelul înalt de activitate a bolii a fost definit după cum urmează:

- Pacienți cu 2 sau mai multe recăderi într-un an și cu una sau mai multe leziuni cu acumulare de Gd pe IRM cerebrală (n=42 în DEFINE; n=51 în CONFIRM) sau,
- Pacienți care nu au răspuns la o cură completă și adecvată (cel puțin un an de tratament) cu beta-interferon, având cel puțin 1 recădere sub tratament în anul anterior și cel puțin 9 leziuni T2-hiperintense pe IRM craniană sau cel puțin 1 leziune cu acumulare de Gd, sau pacienți care au avut o rată nemodificată sau crescută a

recăderilor în anul anterior, comparativ cu cei 2 ani precedenți (n=177 în DEFINE; n=141 în CONFIRM).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării dimetil fumarat la copii și adolescenți cu SMRR au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, deschis, controlat activ (interferon beta-1a), cu grupuri paralele, efectuat la pacienți cu SMRR și vârste cuprinse între 10 și sub 18 ani. O sută cincizeci de pacienți au fost randomizați fie la dimetil fumarat (240 mg BID pe cale orală), fie la interferon beta-1a (30 μg i.m., o dată pe săptămână) timp de 96 săptămâni. Criteriul final primar de evaluare a fost proporția de pacienți fără leziuni T2-hiperintense noi sau nou intrate în proces de mărire la examenul IRM cerebral din săptămâna 96. Principalul criteriu final secundar de evaluare a fost numărul de leziuni T2-hiperintense noi sau nou intrate în proces de mărire la examenul IRM cerebral din săptămâna 96. Sunt prezentate statistici descriptive deoarece nu au fost planificate în prealabil ipoteze de confirmare pentru criteriul final primar de evaluare.

Proporția de pacienți din cadrul populației ITT fără leziuni T2 noi sau nou intrate în proces de mărire pe IRM la săptămâna 96 comparativ cu momentul inițial a fost de 12,8% în grupul cu dimetil fumarat față de 2,8% în grupul cu interferon beta-1a. Numărul mediu de leziuni T2 noi sau nou intrate în proces de mărire în săptămâna 96 comparativ cu momentul inițial, ajustat în funcție de numărul de leziuni T2 la momentul inițial și vârstă (populația ITT excluzând pacienții fără măsurători IRM) a fost de 12,4 cu dimetil fumarat și 32,6 cu interferon beta-1a.

Probabilitatea recidivei clinice a fost de 34% în grupul cu dimetil fumarat și 48% în grupul cu interferon beta-1a până la sfârșitul perioadei de studiu deschis de 96 săptămâni.

Profilul de siguranță la copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 13 și sub 18 ani) care au primit dimetil fumarat a fost în concordanță din punct de vedere calitativ cu cel observat anterior la pacienții adulți (vezi pct. 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Dimetil fumarat administrat oral suferă un proces de hidroliză presistemică rapidă sub acțiunea esterazelor și este convertit la metabolitul său principal, monometil fumarat, care este, la rândul său, activ. Dimetil fumarat nu este cuantificabil în plasmă în urma administrării orale a dimetil fumarat. Prin urmare, toate analizele farmacocinetice legate de dimetil fumarat au fost efectuate folosind concentrațiile plasmatice ale monometil fumaratului. Datele farmacocinetice au fost obținute la subiecți cu scleroză multiplă și la voluntari sănătoși.

Absorbție

Valoarea T_{max} pentru monometil fumarat este de 2 până la 2,5 ore. Întrucât dimetil fumarat, capsule gastrorezistente, conține granule gastrorezistente, absorbția nu începe decât după ce acestea părăsesc stomacul (în general, în mai puțin de 1 oră). În urma administrării dozei de 240 mg de două ori pe zi, cu alimente, valoarea mediană a concentrației maxime (C_{max}) a fost de 1,72 mg/l, iar expunerea globală conform ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a fost de 8,02 h.mg/l la subiecți cu scleroză multiplă. Global, valorile C_{max} și ASC au crescut în mod aproximativ proporțional cu doza în intervalul de doze studiat (între 120 mg și 360 mg). La subiecții cu scleroză multiplă au fost administrate două doze de câte 240 mg la interval de 4 ore una de cealaltă, ca parte a unui regim de administrare de trei ori pe zi. Aceasta a condus la o acumulare minimă a expunerii, generând o creștere a valorii mediane a C_{max} de 12% comparativ cu administrarea de două ori pe zi (1,72 mg/l pentru regimul cu administrare de două ori pe zi, comparativ cu 1,93 mg/l pentru regimul cu administrare de trei ori pe zi), fără implicații din punct de vedere al siguranței.

Alimentele nu au un efect clinic semnificativ asupra expunerii la dimetil fumarat. Totuși, dimetil fumarat trebuie luat împreună cu alimente datorită tolerabilității îmbunătățite în ceea ce privește hiperemia facială tranzitorie și reacțiile adverse gastrointestinale (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul de distribuție aparent în urma administrării orale a 240 mg de dimetil fumarat variază între 60 l și 90 l. Nivelul de legare pe proteinele plasmatice la om, pentru monometil fumarat, variază între 27% și 40%.

Metabolizare

La om, dimetil fumarat este metabolizat în mod extensiv, mai puțin de 0,1% din doză fiind excretată în urină sub formă de dimetil fumarat nemodificat. Inițial, este metabolizat sub acțiunea esterazelor, care sunt ubicuitare în tractul gastrointestinal, sânge și țesuturi, înainte de a ajunge în circulația sistemică. Metabolizarea ulterioară are loc prin ciclul acidului tricarboxilic, fără implicarea sistemului citocromului P450 (CYP). Un studiu cu doză unică de 240 mg ^{14}C -dimetil fumarat a identificat glucoza ca fiind metabolitul predominant în plasmă, la om. Alți metaboliți circulanți includ acidul fumaric, acidul citric și monometil fumarat. Metabolizarea ulterioară a acidului fumaric are loc prin ciclul acidului tricarboxilic, principala cale de eliminare fiind reprezentată de CO_2 expirat.

Eliminare

CO_2 expirat reprezintă principala cale de eliminare a dimetil fumaratului, fiind responsabilă pentru aproximativ 60% din doză. Calea renală și fecală reprezintă căi secundare de eliminare, fiind responsabile pentru 15,5%, respectiv 0,9% din doză.

Timpul de înjumătățire terminal pentru monometil fumarat este scurt (aproximativ 1 oră), astfel încât la majoritatea persoanelor nu se mai regăsește monometil fumarat în circulație după 24 ore. Acumularea compusului primar sau a monometil fumarat nu are loc în cazul administrării de doze multiple de dimetil fumarat, în condiții de regim terapeutic.

Liniaritate

Expunerea la dimetil fumarat crește într-un mod aproximativ proporțional cu doza, în condițiile administrării de doze unice și multiple în intervalul de dozare studiat, dintre 120 mg și 360 mg.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei de varianță (ANOVA), greutatea corporală reprezintă principala covariantă de expunere (conform $C_{\max}$ și ASC) la subiecții cu SMRR, dar nu a afectat parametrii de siguranță și eficacitate evaluați în cadrul studiilor clinice.

Sexul și vârsta nu au avut un impact clinic semnificativ asupra farmacocineticii dimetil fumarat. Aspectele de farmacocinetică la pacienții cu vârsta peste 65 de ani inclusiv nu au fost studiate.

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al dimetil fumarat administrat în doză de 240 mg de două ori pe zi a fost evaluat în cadrul unui studiu necontrolat, deschis, de mici dimensiuni, efectuat la pacienți cu SMRR și vârste cuprinse între 13 și 17 ani ($n=21$). Farmacocinetica dimetil fumarat la acești pacienți adolescenți a fost consecventă cu cea observată anterior la pacienții adulți ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $\text{ASC}_{0-12\text{h}}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, care corespunde unei valori zilnice globale a ASC de 7,24 h.mg/l).

Insuficiență renală

Întrucât calea renală reprezintă o cale secundară de eliminare a dimetil fumarat, fiind responsabilă pentru mai puțin de 16% din doza administrată, nu a fost făcută o evaluare a aspectelor farmacocinetice la persoanele cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Întrucât dimetil fumarat și monometil fumarat sunt metabolizați de către esteraze, fără implicarea sistemului CYP450, nu a fost făcută o evaluare a aspectelor farmacocinetice la persoanele cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse descrise în secțiunile Toxicologie și Toxicitate asupra funcției de reproducere de mai jos nu au fost observate în cadrul studiilor clinice, în schimb au fost observate la animalele de laborator, la niveluri de expunere similare cu cele clinice.

Mutageneză

Dimetil fumarat și monometil fumarat au dat rezultat negativ în cadrul unei baterii de teste *in vitro* (Ames, testului aberației cromozomiale pe celule de mamifere). Dimetil fumarat a dat rezultat negativ la testul *in vivo* pe micronuclei, la șobolan.

Carcinogeneză

La șoareci și șobolani au fost efectuate studii de carcinogeneză asupra dimetil fumaratului, cu durata de până la 2 ani. Dimetil fumarat a fost administrat oral în doze de 25, 75, 200 și 400 mg/kg/zi la șoarece și în doze de 25, 50, 100, și 150 mg/kg/zi la șobolan.

La șoarece, incidența carcinomului tubular renal a fost crescută la doza de 75 mg/kg/zi, la o expunere echivalentă (ASC) cu cea dată de doza recomandată la om. La șobolan, incidența carcinomului tubular renal și a adenoamelor celulelor Leydig testiculare a fost crescută la doza de 100 mg/kg/zi, la o expunere de aproximativ 2 ori mai mare decât cea dată de doza recomandată la om. Nu se cunoaște relevanța acestor observații din punct de vedere al riscurilor pentru om.

Incidența papilomului cu celule scuamoase și a carcinomului stomacal non-glandular (prestomacal) a fost crescută la șoarece în condițiile unei expuneri echivalente cu cea dată de doza recomandată la om, iar la șobolan în condițiile unei expuneri mai mici decât cea dată de doza recomandată la om (conform ASC). Prestomacul de la rozătoare nu are echivalent în anatomia umană.

Toxicologie

Au fost efectuate studii non-clinice la rozătoare, iepuri și maimuțe cu suspensie de dimetil fumarat (dimetil fumarat în hidroxipropil metilceluloză 0,8%), administrată prin gavaj oral. Studiul de administrare cronică la câini a fost efectuat prin administrare orală de dimetil fumarat capsule.

Au fost observate modificări renale după administrare orală repetată de dimetil fumarat la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. Regenerarea celulară la nivelul tubilor renali, specifică leziunii, a fost observată la toate speciile. Hiperplazia la nivelul tubilor renali a fost observată la șobolan în cazul administrării pe toată durata vieții (studiu cu durata de 2 ani). La câinii cărora li s-au administrat doze zilnice orale de dimetil fumarat timp de 11 luni, marja calculată pentru atrofia corticală a fost observată la valori de 3 ori mai mari decât doza recomandată conform ASC. La maimuțe cărora li s-au administrat doze zilnice orale de dimetil fumarat timp de 12 luni, necroza celulară individuală a fost observată la valori de 2 ori mai mari decât doza recomandată conform ASC. Fibroza interstițială și atrofia corticală au fost observate la valori de 6 ori mai mari decât doza recomandată conform ASC. Nu se cunoaște semnificația acestor observații pentru om.

La nivelul testiculelor, a fost observată degenerarea epiteliului seminifer la șobolani și câini. Acest aspect a fost observat în condițiile unei doze aproximativ egală cu cea recomandată în cazul șobolanilor și ale unei doze de 3 ori mai mare decât cea recomandată în cazul câinilor (conform ASC). Nu se cunoaște semnificația acestor observații pentru om.

La nivelul prestomacului la șobolani și șoareci, au fost observate hiperplazie și hiperkeratoză de epiteliu scuamos, inflamație și papilom și carcinom cu celule scuamoase, în cadrul studiilor cu durata de 3 luni sau mai lungă. Prestomacul de la șoareci și șobolani nu are echivalent în anatomia umană.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Administrarea orală de dimetil fumarat la șobolanii masculi, în doze de 75, 250 și 375 mg/kg/zi, înainte de împerechere și în timpul acesteia, nu a avut efecte asupra fertilității masculine, până la cea mai înaltă doză testată (de cel puțin 2 ori mai mare decât doza recomandată, conform ASC).

Administrarea orală de dimetil fumarat la șobolanii femele, în doze de 25, 100 și 250 mg/kg/zi, înainte de împerechere și în timpul acesteia, continuând până în a 7-a zi de gestație, a indus scăderea numărului de stadii estrale per 14 zile și a crescut numărul animalelor cu diestru prelungit la cea mai

înalță doză testată (de 11 ori doza recomandată, conform ASC). Totuși, aceste modificări nu au afectat fertilitatea sau numărul de fetoși viabili produși.

S-a constatat că dimetil fumarat traversează membrana placentară, în sângele fetal, la șobolani și iepuri, generând un raport dintre concentrația plasmatică fetală și cea maternă de 0,48 la 0,64 și respectiv 0,1. Nu au fost observate malformații la șobolani sau iepuri, indiferent de doză.

Administrarea dimetil fumaratului în doze orale de 25, 100 și 250 mg/kg/zi la femelele de șobolan gestante în perioada organogenezei a condus la apariția de reacții adverse la mamă la doze de 4 ori mai mari decât doza recomandată, conform ASC, precum și scăderea greutateii fetale și întârzierea osificării (oasele metatarsiene și falangele membrilor posterioare) la doze de 11 ori mai mari decât doza recomandată, conform ASC. Scăderea greutateii fetale și întârzierea osificării au fost considerate consecințe ale toxicității materne (scăderea greutateii corporale și a consumului de alimente).

Administrarea orală a dimetil fumaratului în doze de 25, 75 și 150 mg/kg/zi la femelele de iepure gestante în perioada organogenezei nu a avut niciun efect asupra dezvoltării embrio-fetale și a condus la reducerea greutateii corporale materne la doze de 7 ori mai mari decât doza recomandată, precum și la creșterea incidenței avorturilor la doze de 16 ori mai mari decât doza recomandată, conform ASC.

Administrarea orală a dimetil fumaratului în doze de 25, 100 și 250 mg/kg/zi la femelele de șobolan gestante în perioada de gestație și alăptare a condus la valori mai mici ale greutateii corporale la puii F1 și întârzieri ale maturării sexuale la masculii F1, la doze de 11 ori mai mari decât doza recomandată, conform ASC. Nu au existat efecte asupra fertilității la puii F1. Valorile scăzute ale greutateii corporale a puilor au fost considerate o consecință a toxicității materne.

Două studii de toxicitate la șobolani tineri cu administrare orală zilnică de dimetil fumarat din ziua postnatală (ZPN) 28 la ZPN 90 până la 93 (echivalentul a aproximativ 3 ani și peste la om) au evidențiat toxicități similare ale organelor țintă, la nivelul rinichilor și al prestomacului, după cum au fost observate la animalele adulte. În primul studiu, dimetil fumarat nu a afectat dezvoltarea, neurocomportamentul sau fertilitatea masculină și feminină până la cea mai înaltă doză de 140 mg/kg/zi (aproximativ de 4,6 ori mai mare decât doza recomandată la om, conform datelor ASC limitate la copii și adolescenți). În mod similar, nu au fost observate efecte asupra organelor reproducătoare și anexe până la cea mai înaltă doză de dimetil fumarat de 375 mg/kg/zi (de aproximativ 15 ori mai mare decât ASC presupusă la doza recomandată la copii și adolescenți) în cel de-al doilea studiu la șobolani masculi tineri. Cu toate acestea, la șobolani masculi tineri a fost evidențiată o scădere a conținutului mineral osos și a densității osoase la nivelul femurului și al vertebrelor lombare. De asemenea, au fost observate modificări ale densitometriei osoase la șobolani tineri în urma administrării orale de fumarat de diroximel, un alt ester al acidului fumaric care este metabolizat *in vivo* în același metabolit activ de monometil fumarat. Valoarea NOEL pentru modificările densitometriei la șobolani tineri este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât ASC prezumptivă la doza recomandată la copii și adolescenți. Este posibilă o relație între efectele asupra oaselor și scăderea greutateii corporale, dar nu poate fi exclusă posibilitatea unui efect direct. Observațiile privind oasele au o relevanță limitată pentru pacienții adulți. Nu se cunoaște relevanța pentru copii și adolescenți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină

Povidonă K-30

Crospovidonă (tipul A)

Siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Hipromeloză

Triacetină

Talc
Copolimer acid metacrilic-etilacrilat (1:1)
Dioxid de titan (E171)
Trietil citrat

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Albastru strălucitor FCF (E133)
Cerneală de imprimare a capsulei (cerneală neagră)
Shellac
Propilenglicol (E1520)
Soluție concentrată de amoniac (E527)
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Dimtelzo 120 mg capsule gastrorezistente
Blistere OPA/Al/PVC//Al sau blistere cu doze unitare
Mărimi de ambalaj: 14 sau 14 x 1 capsule gastrorezistente

Flacon PEÎD cu capac etanș din PP/PEÎD și desicant de silicagel
Mărimi de ambalaj: 100 capsule gastrorezistente

Dimtelzo 240 mg capsule gastrorezistente
Blistere OPA/Al/PVC//Al sau blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate
Mărimi de ambalaj: 56, 56 x 1, 168, 168 x 1 și 196 capsule gastrorezistente

Flacon PEÎD cu capac etanș din PP/PEÎD și desicant de silicagel
Mărimi de ambalaj: 100 capsule gastrorezistente

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A

Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15538/2024/01-03

15539/2024/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2022

Data reînnoirii autorizației: Iulie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2024