

Rezumatul planului de management al riscurilor pentru Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente si Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente (dimetil fumarat)

Acesta este un rezumat al planului de management al riscurilor (PMR) pentru Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente si Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente. PMR detaliază riscurile importante ale Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente si Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente, modul în care aceste riscuri pot fi minimizate și cum se vor obține mai multe informații despre riscurile și incertitudinile (informațiile care lipsesc) referitoare la Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente si Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente.

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente si Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente și prospectul acestuia oferă informații esențiale profesioniștilor din domeniul îngrijirii sănătății și pacienților despre modul în care trebuie utilizat Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente si Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente.

I. Medicamentul și pentru ce se utilizează acesta

Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente si Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente este indicat pentru tratamentul pacienților adulți și copii cu vârsta de 13 ani și peste cu scleroză multiplă remitentă recidivantă (RRMS) (a se vedea RCP pentru indicația completă). Conține dimetil fumarat ca substanță activă și este administrat pe cale orală.

II. Riscurile asociate cu medicamentul și activitățile pentru a minimiza sau caracteriza în continuare riscurile

Riscurile importante ale Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente si Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente, împreună cu măsurile de minimizare a acestor riscuri și studiile propuse pentru a afla mai multe despre Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente si Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente, sunt evidențiate mai jos.

Măsurile de minimizare a riscurilor identificate pentru medicamente pot fi:

- Informații specifice, cum ar fi atenționări, precauții și sfaturi privind utilizarea corectă, din prospectul și din RCP adresate pacienților și profesioniștilor din domeniul îngrijirii sănătății;
- Îndrumări importante privind ambalajul medicamentului;
- Dimensiunea autorizată a ambalajului — cantitatea de medicament dintr-un ambalaj este aleasă astfel încât să se garanteze faptul că medicamentul este utilizat corect;
- Statutul legal al medicamentului - modul în care un medicament este furnizat pacientului (de exemplu, cu sau fără prescripție medicală) poate ajuta la minimizarea riscurilor aferente acestuia.

Împreună, aceste măsuri constituie măsuri de rutină de minimizare a riscurilor.

Pe lângă aceste măsuri, informațiile despre reacțiile adverse sunt colectate continuu și analizate periodic, inclusiv evaluarea RPAS-urilor, astfel încât să se poată lua măsuri imediate, dacă este necesar. Aceste măsuri constituie *activități de farmacovigilență de rutină*.

Dacă informațiile importante care pot afecta utilizarea în siguranță a Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente și Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente nu sunt încă disponibile, acestea sunt enumerate la secțiunea „informațiile lipsă” de mai jos.

II.A Lista riscurilor importante și a informațiilor lipsă

Riscurile importante ale produsului Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente și Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente sunt riscuri care necesită activități speciale de gestionare a riscurilor pentru a investiga în continuare sau a minimiza riscul, astfel încât medicamentul să poată fi administrat în siguranță. Riscurile importante pot fi considerate identificate sau potențiale. Riscurile identificate sunt preocupări pentru care există suficiente dovezi ale unei legături cu utilizarea produsului Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente și Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente. Riscurile potențiale sunt preocupări pentru care o asociere cu utilizarea acestui medicament este posibilă pe baza datelor disponibile, dar această asociere nu a fost încă stabilită și necesită o evaluare suplimentară. Informațiile lipsă se referă la informațiile privind siguranța medicamentului care lipsesc în prezent și care trebuie colectate (de exemplu, despre utilizarea pe termen lung a medicamentului).

Lista riscurilor importante și informațiilor lipsă	
Riscurile importante identificate	• PML • Scăderea numărului de leucocite și limfocite • Leziuni hepatice induse de medicamente
Riscurile importante potențiale	• Infecții grave și oportuniste (altele decât LMP și herpes zoster) • Tumori maligne • Efecte asupra rezultatului sarcinii • Interacțiunea cu medicamentele nefrotoxice care duce la toxicitate renală
Informații importante care lipsesc	• Eficacitate și siguranță pe termen lung • Profil de siguranță la pacienții cu vârsta peste 55 de ani • Profil de siguranță la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă • Profil de siguranță la pacienții cu insuficiență hepatică • Profilul de siguranță la pacienții cu boală gastro-intestinală activă severă • Risc crescut de infecție la pacienții care iau concomitent terapii antineoplazice sau imunosupresoare

II.B Rezumatul riscurilor importante

Informațiile privind siguranța din informațiile despre produs propuse (RCP și PIL) pentru Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente și Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente sunt aliniate cu medicamentul de referință.

Riscuri importante identificate	
<i>PML</i>	
Dovezi pentru legătură riscul pentru medicament	Definițiile de cazuri LMP (care clasifică cazurile de la Nivelul 1 la Nivelul 5) permit clasificarea cazurilor pe baza diferitelor niveluri de certitudine diagnostică, variind de la cel mai mare la cel mai scăzut. Acesta subliniază criteriile specifice pentru excluderea (Nivelul 5), precum și cazurile suspecte ridicate și scăzute (Nivelurile 2 și, respectiv, 3) și include o categorie pentru cazurile cu date insuficiente, în ciuda diligenței necesare exhaustive (Nivelul 4). În urma acestui proces de adjudecare, cazuri confirmate de LMP (Nivelul 1) au fost identificate în asociere cu utilizarea de fumarat de dimetil (și alte produse care conțin fumarati) în cadrul limfopeniei ($< 0,91 \times 10^9/L$). În consecință, LMP a fost adăugată ca contraindicație în Secțiunea 4.3 (Contraindicații) și o RAM enumerată în Secțiunea 4.8 (Reacții adverse) din RCP fumarat de dimetil, iar formularea referitoare la detectarea și gestionarea LMP a fost implementată în Secțiunea 4.4 (Avertismente și precauții speciale pentru utilizare).

Factori de risc și grupuri de risc	PML poate apărea numai în prezența unei infecții cu JCV, studiile indicând că aproximativ 60% - 70% dintre pacienții cu SM au fost seropozitivi atunci când au fost testați pentru anticorpi anti-JCV [Olsson 2013]. În timp ce pacienții care sunt pozitivi pentru anticorpi anti-JCV prezintă un risc mai mare de a dezvolta LMP decât populația totală de pacienți cu SM, pacienții care sunt negativi pentru anticorpi anti-JCV pot fi în continuare expuși riscului de LMP din motive precum o nouă infecție cu JCV, statusul anticorpilor fluctuant sau un rezultat fals negativ al testului. Există mai mulți factori de risc bine recunoscuți pentru LMP, cum ar fi imunosupresia, utilizarea natalizumabului și scăderea celulelor CD4. Mai mult, există populații care au un risc mai mare de a dezvolta LMP, inclusiv pacienții cu HIV; pacienți cu afecțiuni maligne; și pacienții diagnosticați cu LES, sarcoidoză, vasculită autoimună, limfom non-Hodgkin, LLC și transplant de măduvă osoasă. Prezentarea comună în toate cazurile confirmate de LMP la pacienții tratați cu dimetil fumarat până în prezent a fost limfopenia ($< 0,91 \times 10^9/L$), majoritatea cazurilor confirmate de LMP apar în contextul limfopeniei moderate până la severe pentru mai mult de durată de 6 luni. Prin urmare, se consideră că la pacienții tratați cu dimetil fumarat, limfopenia este un factor de risc. Informațiile din studiile de evaluare a limfopeniei asociate cu tratamentul cu fumarat de dimetil au arătat că ALC a fost puternic corelat cu celulele T totale, CD4+ și CD8+, evidențiind eficacitatea monitorizării regulate a numărului de limfocite în identificarea pacienților cu risc de a dezvolta limfopenie. Factori suplimentari care ar putea contribui la un risc crescut de LMP în cadrul limfopeniei sunt durata terapiei cu fumarat de dimetil (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 CD4+ și în special ale celulelor T CD8+, care sunt importante pentru apărarea imunologică; și terapie imunosupresoare sau imunomodulatoare anterioară. În plus, majoritatea cazurilor de LMP în perioada de după punerea pe piață au apărut la pacienți cu vârsta > 50 de ani.
Măsuri de minimizare a riscurilor	<u>Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor:</u> RCP secțiunile 4.3, 4.4 și 4.8 și PL secțiunea 4. Statut juridic: Produs medicinal cu prescripție medicală restricționată. <u>Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor</u> Fără măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor.
Riscuri importante identificate	
<i>Scăderi în leucocite și numărul de limfocite</i>	

Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	În studiile controlate cu placebo, majoritatea pacienților (> 98%) au avut valori normale ale limfocitelor înainte de inițierea tratamentului. După tratamentul cu fumarat de dimetil, numărul mediu de limfocite a scăzut în primul an, cu un platou ulterior. În medie, numărul de limfocite a scăzut cu aproximativ 30% din valoarea inițială. În general, numărul mediu și median de limfocite au rămas în limite normale; cu toate acestea, un număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9/L$ a fost observat la $< 1\%$ dintre pacienții tratați cu placebo și 6% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat. În consecință, leucopenia și limfopenia sunt incluse ca reacții adverse în secțiunea 4.8 (Reacții adverse) din RCP fumarat de dimetil, iar cerințele pentru monitorizarea regulată a numărului complet de celule sanguine, inclusiv limfocite, sunt incluse în secțiunea 4.4 (Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).
Factori de risc și grupuri de risc	Analizele datelor din studiile clinice de la participanții tratați cu fumarat de dimetil sugerează că majoritatea participanților din această subpopulație care sunt expuși riscului de a dezvolta limfopenie au avut tendința de a prezenta precoce un număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9/L$, în special în primele 6 până la 12 luni de tratament cu fumarat de dimetil.
Măsuri de minimizare a riscurilor	<u>Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor:</u> RCP secțiunile 4.4 și 4.8 și PL secțiunea 4. Statut juridic: Produs medicinal cu prescripție medicală restricționată. <u>Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor</u> Fără măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor.
Riscuri importante identificate	
<i>Leziuni hepatice induse de medicament</i>	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	În studiile controlate cu placebo, s-au observat creșteri ale transaminazelor hepatice. Majoritatea pacienților cu creșteri au avut transaminaze hepatice care au fost $<$ de 3 ori limita superioară a normalului (ULN). Creșteri ale alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferazei ≥ 3 ori LSN, respectiv, au fost observate la 5% și, respectiv, 2% dintre pacienții tratați cu placebo și 6% și 2% dintre pacienții tratați cu fumarat de dimetil. Creșteri ale transaminazelor ≥ 3 ori LSN cu creșteri concomitente ale bilirubinei totale > 2 ori LSN nu au fost observate în studiile controlate cu placebo. Cu toate acestea, în timpul experienței de după punerea pe piață după administrarea de dimetil fumarat, au fost raportate creșteri ale enzimelor hepatice și cazuri de DILI (creșteri ale transaminazelor ≥ 3 ori LSN cu creșteri concomitente ale bilirubinei totale > 2 ori LSN), care s-au rezolvat la întreruperea tratamentului. În consecință, DILI este inclus ca reacții adverse în Secțiunea 4.8 (Reacții adverse) din RCP-ul fumarat de dimetil, iar sfaturile

	referitoare la monitorizarea funcției hepatice înainte și în timpul tratamentului sunt incluse în Secțiunea 4.4 (Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).
Factori de risc și grupuri de risc	Nu au fost identificați factori de risc.
Măsuri de minimizare a riscurilor	<u>Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor:</u> RCP secțiunile 4.4 și 4.8 și PL secțiunea 4. Statut juridic: Produs medicinal cu prescripție medicală restricționată. <u>Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor</u> Fără măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor.
Riscuri potențiale importante	
<i>Infecții grave și oportuniste (altele decât LMP și herpes zoster)</i>	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Fumaratul de dimetil a fost asociat cu un risc de limfopenie severă și prelungită la aproximativ 2% din populația din studiile clinice pivot, ceea ce ar putea duce, teoretic, la un risc crescut de infecție gravă și oportunistă. Cu toate acestea, până în prezent, incidența infecțiilor grave (excluzând LMP și herpes zoster) este similară la pacienții tratați cu placebo față de cei tratați cu fumarat de dimetil. Prin urmare, excluzând infecția cu PML, nu a fost demonstrată nicio dovadă a unui risc crescut de alte infecții grave sau oportuniste.
Factori de risc și grupuri de risc	Limfopenia poate crește riscul de infecții grave și oportuniste.
Măsuri de minimizare a riscurilor	<u>Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor:</u> RCP Secțiunea 4.4 și PL Secțiunea 4. Statut juridic: Produs medicinal cu prescripție medicală restricționată. <u>Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor</u> Fără măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor.
<i>Afecțiuni maligne</i>	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	În studiile de carcinogenitate de 2 ani la rozătoare cu fumarat de dimetil, au fost observate adenoame tubulare renale și carcinoame, care au fost atribuite unei exacerbari a nefropatiei specifice rozătoarelor legate de vârstă. Nefropatia observată la rozătoarele în vârstă nu are o corelație umană și, deoarece fumaratul de dimetil nu a fost asociat cu un risc crescut de evenimente urinare sau renale în studiile clinice, aceste constatări preclinice reprezintă un risc relativ scăzut pentru oameni. Din analiza tuturor datelor disponibile, nu s-a identificat nicio dovadă a unei legături cauzale între fumarat de dimetil și dezvoltarea tumorilor maligne, iar tipurile și frecvențele de afecțiuni maligne raportate la pacienții tratați cu fumarat de dimetil sunt în concordanță cu cele observate în populația generală.

Factori de risc și grupuri de risc	Niciunul cunoscut
Măsuri de minimizare a riscurilor	<u>RCP Secțiunea 5.3</u> Statut juridic: Produs medicinal cu prescripție medicală restricționată. <u>Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor</u> Fără măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor.
<i>Efecte asupra rezultatului sarcinii</i>	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	În studiile de reproducere la șobolani și iepuri, DMF nu s-a dovedit a fi teratogen (adică, fără malformații. La șobolan în timpul organogenezei, s-au observat scăderea greutatei materne și a greutății fetale și variații ale osificării fetale (metatarsiene și falange ale membrelor posterioare). Spre deosebire de malformație, variația este definită ca o schimbare care are loc în cadrul populației normale și este puțin probabil să afecteze negativ supraviețuirea sau sănătatea animalului. La iepuri în timpul organogenezei, efectele legate de DMF au constat în pierderea în greutate a mamei și o creștere a incidenței avorturilor. La șobolan în timpul sarcinii și alăptării, s-a observat greutate corporală mai mică la descendenții F1 și întârzieri în maturarea sexuală (separarea prepușală) la descendenții masculi. Este probabil ca efectele DMF să fie secundare toxicității materne pentru toate studiile de reproducere. Datele actuale din studiile clinice, după punerea pe piață și din Registrul de expunere la sarcină aflat în desfășurare (Studiul 109MS402) nu sugerează că fumatul de dimetil, atunci când este administrat la începutul sarcinii, are un efect advers sau negativ asupra rezultatului sarcinii. Caracterizarea ulterioară este investigată în Studiul 109MS402.
Factori de risc și grupuri de risc	Femei cu potențial fertil.
Măsuri de minimizare a riscurilor	<u>Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor:</u> RCP secțiunile 4.6 și 5.3 și PL secțiunea 2. Statut juridic: Produs medicinal cu prescripție medicală restricționată. <u>Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor</u> Fără măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor..
<i>Interacțiunea cu medicamentele nefrotoxice care duce la toxicitate renală</i>	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Rezultatele unei analize de subgrup în cadrul studiilor controlate cu placebo arată că a existat o incidență crescută a AE renale și urinare (în primul rând AE ale proteinuriei) la participanții cu PNM concomitent, comparativ cu acei pacienți care nu au primit medicamente potențial nefrotoxice.
Factori de risc și grupuri de	Pacienții cu SM care primesc medicamente nefrotoxice.

risc	
Măsuri de minimizare a riscurilor	<u>RCP Secțiunea 4.5 și PL Secțiunea 2.</u> Statut juridic: Produs medicinal cu prescripție medicală restricționată. <u>Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor</u> Fără măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor.
Zone de informații lipsă	
<i>Eficacitate și siguranță pe termen lung</i>	
Factori de risc și grupuri de risc	<u>Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor:</u> RCP secțiunile 4.8 și 5.1 și PL secțiunile 1 și 4. Statut juridic: Produs medicinal cu prescripție medicală restricționată. <u>Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor</u> Fără măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor.
<i>Profilul de siguranță la pacienții cu vârstă peste 55 de ani</i>	
Măsuri de minimizare a riscurilor	<u>Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor:</u> RCP secțiunile 4.2 și 5.2. Statut juridic: Produs medicinal cu prescripție medicală restricționată. <u>Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor</u> Fără măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor.
<i>Profil de siguranță la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă</i>	
Măsuri de minimizare a riscurilor	<u>Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor:</u> RCP Secțiunea 4.4 și PL Secțiunea 2. Statut juridic: Produs medicinal cu prescripție medicală restricționată.
<i>Profilul de siguranță la pacienții cu insuficiență hepatică</i>	
Măsuri de minimizare a riscurilor	<u>Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor:</u> RCP Secțiunea 4.4 și PL Secțiunea 2. Statut juridic: Produs medicinal cu prescripție medicală restricționată. <u>Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor</u> Fără măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor
<i>Profilul de siguranță la pacienții cu boală gastro-intestinală activă severă</i>	
Măsuri de minimizare a riscurilor	<u>Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor:</u> RCP Secțiunea 4.4 și PL Secțiunea 2. Statut juridic: Produs medicinal cu prescripție medicală restricționată. <u>Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor</u> Fără măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor

<i>Risc crescut de infecție la pacienții care iau concomitent terapii antineoplazice sau imunosupresoare</i>	
Măsuri de minimizare a riscurilor	<u>Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor:</u> RCP Secțiunea 4.5 și PL Secțiunea 2. Statut juridic: Produs medicinal cu prescripție medicală restricționată. <u>Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor</u> Fără măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor

II.C Plan de dezvoltare post-autorizare

II.C.1 Studiile care reprezintă condiții ale autorizației de punere pe piață

Nu există studii care să reprezinte condiții pentru autorizația de punere pe piață sau obligații specifice pentru Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente si Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente.

II.C.2 Alte studii din planul de dezvoltare post-autorizare

Nu sunt necesare studii pentru Zeimem 120 mg capsule gastrorezistente si Zeimem 240 mg capsule gastrorezistente.