

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dimetilfumarato Mylan 120 mg capsule rigide gastroresistenti
Dimetilfumarato Mylan 240 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dimetilfumarato Mylan 120 mg capsule rigide gastroresistenti

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 120 mg di dimetilfumarato

Dimetilfumarato Mylan 240 mg capsule rigide gastroresistenti

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 240 mg di dimetilfumarato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente (capsula gastroresistente)

Dimetilfumarato Mylan 120 mg capsule rigide gastroresistenti

Capsule rigide gastroresistenti azzurro-verdi e bianche, lunghe 21,7 mm, con la stampa 'MYLAN' sopra a 'DF-120', contenenti granuli con rivestimento enterico di colore da bianco a biancastro.

Dimetilfumarato Mylan 240 mg capsule rigide gastroresistenti

Capsule rigide gastroresistenti azzurro-verdi, lunghe 21,7 mm, con la stampa 'MYLAN' sopra a 'DF-240', contenenti granuli con rivestimento enterico di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dimetilfumarato Mylan è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 13 anni con sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

Posologia

La dose iniziale è di 120 mg due volte al giorno. Dopo 7 giorni, la dose deve essere aumentata alla dose di mantenimento raccomandata di 240 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Se un paziente dimentica una dose, non deve prendere una dose doppia. Il paziente può prendere la dose dimenticata solo rispettando un intervallo di 4 ore tra le dosi. In caso contrario, deve attendere la dose successiva programmata.

La riduzione temporanea della dose a 120 mg due volte al giorno può ridurre l'insorgenza di rossore (*flushing*) e di reazioni avverse gastrointestinali. Entro 1 mese, deve essere ripresa la dose di mantenimento raccomandata di 240 mg due volte al giorno.

Dimetilfumarato Mylan deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 5.2). L'assunzione di Dimetilfumarato Mylan con il cibo può migliorare la tollerabilità in quei pazienti che possono essere soggetti a rossore o a reazioni avverse gastrointestinali (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

Popolazioni speciali

Anziani

Gli studi clinici su dimetilfumarato hanno incluso un numero limitato di pazienti di età pari o superiore a 55 anni e non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni per poter determinare se questi rispondano in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani (vedere paragrafo 5.2). Sulla base del meccanismo d'azione del principio attivo non vi è alcuna ragione teorica per cui siano necessari aggiustamenti della dose negli anziani.

Compromissione renale ed epatica

Dimetilfumarato non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale o epatica. Sulla base degli studi di farmacologia clinica, non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2). Si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti con compromissione renale severa o compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La posologia è identica negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 13 anni. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2.

Sono disponibili dati limitati nei bambini di età compresa tra 10 e 12 anni.

La sicurezza e l'efficacia di Dimetilfumarato Mylan nei bambini di età inferiore a 10 anni non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La capsula deve essere ingerita intera. La capsula o il suo contenuto non devono essere schiacciati, divisi, disciolti, succhiati o masticati, dato che il rivestimento enterico dei granuli previene gli effetti irritanti sull'intestino.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Leucoencefalopatia multifocale progressiva (*Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) sospetta o confermata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Esami del sangue/analisi di laboratorio

Negli studi clinici sono state osservate alterazioni delle analisi di laboratorio per la funzionalità renale in pazienti trattati con dimetilfumarato (vedere paragrafo 4.8). Le implicazioni cliniche di queste alterazioni non sono note. Una valutazione della funzionalità renale (ad es. creatinina, valori ematici di azoto ureico e analisi delle urine) è raccomandata prima dell'inizio della terapia, dopo 3 e 6 mesi di terapia e successivamente ogni 6-12 mesi, come clinicamente indicato.

Un danno epatico da farmaci, inclusi l'aumento degli enzimi epatici (≥ 3 volte il limite superiore della norma [ULN]) e l'incremento dei livelli di bilirubina totale (≥ 2 volte ULN), può derivare dal

trattamento con dimetilfumarato. Il tempo all'insorgenza può essere immediato, di diverse settimane o più lungo. La risoluzione delle reazioni avverse è stata osservata dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda di valutare i livelli sierici delle aminotransferasi (ad es. alanina aminotransferasi [ALT], aspartato aminotransferasi [AST]) e della bilirubina totale prima di iniziare e durante il trattamento come clinicamente indicato.

I pazienti trattati con dimetilfumarato possono sviluppare linfopenia (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento con dimetilfumarato, deve essere eseguito un nuovo emocromo completo, compresi i linfociti.

Qualora si riscontri una conta linfocitaria al di sotto del range normale, deve essere condotta un'attenta valutazione delle possibili cause prima di iniziare la terapia con dimetilfumarato. Dimetilfumarato non è stato studiato nei pazienti con una conta linfocitaria bassa pre-esistente ed è necessario prestare attenzione durante il trattamento di questi pazienti. La terapia con dimetilfumarato non deve essere iniziata in pazienti con linfopenia severa (conte linfocitarie $<0,5 \times 10^9/L$).

Dopo l'inizio della terapia, è necessario effettuare una valutazione dell'emocromo completo, compresi i linfociti, ogni 3 mesi.

Si raccomanda una maggior vigilanza dei pazienti con linfopenia a causa di un maggior rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), come indicato di seguito:

- In pazienti con linfopenia severa e prolungata (conte linfocitarie $<0,5 \times 10^9/L$) che persiste per oltre 6 mesi deve essere interrotta la terapia con dimetilfumarato.
- In pazienti con sostenute riduzioni moderate della conta assoluta dei linfociti da $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a $<0,8 \times 10^9/L$ per oltre 6 mesi, si deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio della terapia con dimetilfumarato.
- In pazienti con conte linfocitarie al di sotto del limite inferiore di normalità (*lower limit of normal*, LLN), definito dall'intervallo di riferimento del laboratorio locale, si raccomanda un periodico monitoraggio della conta assoluta dei linfociti. Altri fattori che possono ulteriormente aumentare il rischio individuale di PML devono essere presi in considerazione (vedere sotto sezione sulla PML).

È necessario monitorare le conte linfocitarie fino al loro recupero (vedere paragrafo 5.1). A seguito del recupero e in assenza di opzioni terapeutiche alternative, le decisioni riguardo all'eventualità di ricominciare o meno la terapia con Dimetilfumarato Mylan dopo l'interruzione del trattamento si devono fondare sul giudizio clinico.

Risonanza magnetica per immagini (RMI)

Prima di iniziare il trattamento con dimetilfumarato, deve essere disponibile una RMI basale (solitamente entro 3 mesi) da usare come riferimento. La necessità di ulteriori esami di RMI deve essere valutata in accordo alle raccomandazioni nazionali e locali. La RMI può essere presa in considerazione nell'ambito dell'aumento del livello di vigilanza nei pazienti considerati a maggior rischio di PML. In caso di sospetto clinico di PML, è necessario eseguire immediatamente una RMI a fini diagnostici.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

In pazienti trattati con dimetilfumarato sono stati riportati casi di PML (vedere paragrafo 4.8). La PML è un'infezione opportunistica causata dal virus di John Cunningham (JCV), che può essere fatale o comportare una severa disabilità.

Con dimetilfumarato e altri medicinali contenenti fumarati si sono verificati casi di PML nell'ambito di una linfopenia (conte linfocitarie inferiori all'LLN). La linfopenia prolungata da moderata a severa

sembra aumentare il rischio di PML con dimetilfumarato, tuttavia il rischio non può essere escluso neanche in pazienti con linfopenia lieve.

Altri fattori che possono contribuire all'aumento del rischio di PML nell'ambito della linfopenia sono:

- durata della terapia con dimetilfumarato. Casi di PML si sono verificati dopo circa 1-5 anni di trattamento, anche se non si conosce l'esatta relazione con la durata del trattamento.
- rilevante riduzione della conta dei linfociti T CD4+ e specialmente CD8+, che sono importanti per la difesa immunitaria (vedere paragrafo 4.8), e
- precedente terapia immunosoppressiva o immunomodulante (vedere sotto).

I medici devono valutare i loro pazienti per stabilire se i sintomi siano indicativi di disfunzione neurologica e, in tal caso, se questi sintomi sono tipici della SM o se possono suggerire la PML.

Al primo segno o sintomo indicativo di PML, il trattamento con dimetilfumarato deve essere sospeso e devono essere eseguite appropriate valutazioni diagnostiche, inclusa la determinazione del DNA di JCV nel liquido cerebrospinale (CSF) mediante la metodologia della reazione a catena della polimerasi (PCR) quantitativa. I sintomi della PML possono essere simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. I sintomi tipicamente associati alla PML sono vari, progrediscono nell'arco di giorni o settimane e comprendono debolezza progressiva di un lato del corpo o scarsa coordinazione degli arti, disturbi della vista e alterazioni del pensiero, della memoria e dell'orientamento che provocano confusione e cambiamenti della personalità. I medici devono essere particolarmente attenti a sintomi indicativi di PML che il paziente potrebbe non notare. Inoltre, si deve raccomandare ai pazienti di informare del trattamento il partner o chi li assiste, poiché questi ultimi potrebbero notare sintomi di cui il paziente non è consapevole.

La PML può verificarsi soltanto in presenza di un'infezione da JCV. Si deve considerare che nei pazienti trattati con dimetilfumarato non è stata studiata l'influenza della linfopenia sull'accuratezza dell'analisi degli anticorpi anti-JCV sierici. Inoltre, si deve considerare che un test negativo per gli anticorpi anti-JCV (in presenza di conte linfocitarie nella norma) non esclude la possibilità di una successiva infezione da JCV.

Se un paziente sviluppa la PML, la terapia con dimetilfumarato deve essere interrotta definitivamente.

Precedente trattamento con terapie immunosoppressive o immunomodulanti

Non sono stati effettuati studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di dimetilfumarato in pazienti che passano da altre terapie che modificano il decorso della malattia a dimetilfumarato. Il contributo di precedenti terapie immunosoppressive allo sviluppo della PML nei pazienti trattati con dimetilfumarato è possibile.

Si sono verificati casi di PML in pazienti trattati in precedenza con natalizumab, per cui è noto il rischio di PML. I medici devono essere a conoscenza del fatto che i casi di PML verificatisi dopo recente interruzione di natalizumab possono non presentare linfopenia.

Inoltre, una maggioranza di casi di PML confermati con dimetilfumarato si è verificata in pazienti sottoposti a precedente trattamento immunomodulante.

Quando i pazienti passano da un'altra terapia che modifica il decorso della malattia a dimetilfumarato, è necessario tenere in considerazione l'emivita e la modalità di azione dell'altra terapia per evitare un effetto additivo sul sistema immunitario e, al contempo, ridurre il rischio di riattivazione della SM. Si consiglia un emocromo completo prima di iniziare il trattamento con dimetilfumarato e a intervalli regolari durante il trattamento (vedere Esami del sangue/analisi di laboratorio sopra).

Compromissione renale ed epatica severa

Dimetilfumarato non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale severa o con compromissione epatica severa ed è perciò necessario usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Patologia gastrointestinale attiva severa

Dimetilfumarato non è stato studiato nei pazienti affetti da malattia gastrointestinale attiva severa ed è perciò necessario usare cautela in questi pazienti.

Rossore (*flushing*)

Negli studi clinici, il 34% dei pazienti trattati con dimetilfumarato ha manifestato rossore. Nella maggior parte dei pazienti che ha manifestato rossore, questo è stato di grado lieve o moderato. I dati derivati da studi condotti su volontari sani suggeriscono che il rossore associato a dimetilfumarato è probabilmente mediato dalle prostaglandine. Un breve ciclo di trattamento con 75 mg di acido acetilsalicilico senza rivestimento enterico può essere di beneficio nei pazienti che manifestano rossore intollerabile (vedere paragrafo 4.5). In due studi condotti su volontari sani, l'insorgenza e la gravità del rossore (*flushing*) si sono ridotte durante il periodo di somministrazione.

Negli studi clinici, 3 pazienti su un totale di 2.560 trattati con dimetilfumarato hanno presentato sintomi gravi di rossore, probabilmente riconducibili a reazioni di ipersensibilità o anafilattoidi. Questi eventi non sono stati pericolosi per la vita, ma hanno richiesto l'ospedalizzazione. I medici prescrittori e i pazienti devono essere consapevoli di questa possibilità nel caso di reazioni di rossore severe (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 4.8).

Reazioni anafilattiche

Casi di anafilassi/reazione anafilattoide sono stati segnalati dopo la somministrazione di dimetilfumarato nel periodo post-marketing. I sintomi possono comprendere dispnea, ipossia, ipotensione, angioedema, eruzione cutanea o orticaria. Non è noto il meccanismo dell'anafilassi indotta dal dimetilfumarato. Queste reazioni si verificano generalmente dopo la prima dose, ma possono comparire anche in qualsiasi momento durante il trattamento e possono essere gravi e potenzialmente pericolose per la vita. I pazienti devono essere avvertiti di sospendere il trattamento con dimetilfumarato e di chiedere assistenza medica immediata nel caso in cui si manifestino segni o sintomi di anafilassi. Il trattamento non deve essere ripreso (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni

Negli studi di fase III controllati verso placebo, l'incidenza di infezioni (60% rispetto a 58%) e di infezioni gravi (2% rispetto a 2%) è risultata simile nei pazienti trattati rispettivamente con dimetilfumarato o placebo. Tuttavia, a causa delle proprietà immunomodulatorie di dimetilfumarato (vedere paragrafo 5.1), se un paziente sviluppa un'infezione grave, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con Dimetilfumarato Mylan e si devono rivalutare i benefici e i rischi prima di iniziare nuovamente la terapia. I pazienti in trattamento con Dimetilfumarato Mylan devono essere avvisati di segnalare i sintomi di infezioni al medico. I pazienti con infezioni gravi non devono iniziare il trattamento con Dimetilfumarato Mylan fino alla risoluzione della(e) infezione(i).

Non è stato osservato un incremento dell'incidenza di infezioni gravi in pazienti con conta linfocitaria $<0,8 \times 10^9/L$ o $<0,5 \times 10^9/L$ (vedere paragrafo 4.8). Qualora si prosegua la terapia in presenza di linfopenia prolungata da moderata a severa, non si può escludere il rischio di un'infezione opportunistica, compresa la PML (vedere la sezione riguardante la PML al paragrafo 4.4).

Infezioni da herpes zoster

Con dimetilfumarato si sono verificati casi di infezione da herpes zoster. La maggior parte dei casi non era grave; tuttavia, sono stati riportati casi gravi, inclusi herpes zoster diffuso, herpes zoster oftalmico, herpes zoster otico, infezione neurologica da herpes zoster, meningoencefalite da herpes zoster e meningomielite da herpes zoster. Questi eventi si possono verificare in qualsiasi momento durante il trattamento. Monitorare i pazienti che assumono Dimetilfumarato Mylan per la presenza di segni e sintomi di infezione da herpes zoster, soprattutto in caso di linfocitopenia concomitante. Nel caso in

cui si manifesti infezione da herpes zoster, deve essere somministrato un trattamento appropriato. Prendere in considerazione la possibilità di sospendere il trattamento con Dimetilfumarato Mylan nei pazienti con infezioni gravi fino alla risoluzione dell'infezione (vedere paragrafo 4.8).

Inizio del trattamento

Il trattamento con Dimetilfumarato Mylan deve essere iniziato gradualmente, per ridurre l'insorgenza di rossore (*flushing*) e di reazioni avverse gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome di Fanconi

Sono stati riportati casi di sindrome di Fanconi con l'uso di un medicinale contenente dimetilfumarato in associazione con altri esteri dell'acido fumarico. La diagnosi precoce della sindrome di Fanconi e l'interruzione del trattamento con dimetilfumarato sono importanti per prevenire l'insorgenza di compromissione renale e osteomalacia, poiché la sindrome è generalmente reversibile. I segni più importanti sono: proteinuria, glicosuria (con livelli glicemici nella norma), iperaminoaciduria e fosfaturia (possibilmente concomitante con ipofosfatemia). La progressione può coinvolgere sintomi quali poliuria, polidipsia e debolezza muscolare prossimale. In casi rari si possono verificare osteomalacia ipofosfatemica con dolore osseo non localizzato, livelli elevati di fosfatasi alcalina nel siero e fratture da stress. Ancor più importante, la sindrome di Fanconi può manifestarsi senza essere accompagnata da livelli elevati di creatinina o bassa velocità di filtrazione glomerulare. In caso di sintomi dubbi, si deve prendere in considerazione la sindrome di Fanconi e devono essere eseguiti esami appropriati.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente "senza sodio".

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza dei pazienti pediatrici è qualitativamente simile a quello degli adulti e pertanto, le avvertenze e le precauzioni valgono anche per i pazienti pediatrici. Per le differenze quantitative del profilo di sicurezza, vedere paragrafo 4.8.

Non è stata ancora stabilita la sicurezza a lungo termine di Dimetilfumarato Mylan nella popolazione pediatrica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Dimetilfumarato Mylan non è stato studiato in associazione a terapie antineoplastiche o immunosoppressive ed è perciò necessario usare cautela durante la somministrazione concomitante. Negli studi clinici sulla sclerosi multipla, il trattamento concomitante delle recidive con un breve ciclo di corticosteroidi somministrati per via endovenosa non è stato associato a un aumento clinicamente rilevante dell'infezione.

La co-somministrazione di vaccini non vivi, secondo il programma di vaccinazione nazionale, può essere presa in considerazione durante la terapia con Dimetilfumarato Mylan. In uno studio clinico che ha coinvolto in totale 71 pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente, nei pazienti trattati con 240 mg di dimetilfumarato due volte al giorno per almeno 6 mesi (n = 38) o interferone non pegilato per almeno 3 mesi (n = 33) è insorta una risposta immunitaria paragonabile (definita come un aumento ≥ 2 volte dal titolo pre-vaccinazione a quello post-vaccinazione) al tossoide tetanico (antigene di richiamo) e a un vaccino antimeningococcico polisaccaridico C coniugato (neoantigene), mentre la risposta immunitaria a diversi sierotipi di un vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente non coniugato (antigene T-indipendente) variava in entrambi i gruppi di trattamento. Una risposta immunitaria positiva, definita come aumento ≥ 4 volte del titolo anticorpale ai tre vaccini, è stata raggiunta da un minore numero di soggetti in entrambi i gruppi di trattamento. Piccole differenze

numeriche nella risposta al tossoide tetanico e al polisaccaride pneumococcico sierotipo 3 sono state notate a favore di interferone non pegilato.

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza di vaccini vivi attenuati nei pazienti trattati con Dimetilfumarato Mylan. I vaccini vivi possono comportare un aumento del rischio di infezione clinica e non devono essere somministrati a pazienti trattati con Dimetilfumarato Mylan a meno che, in casi eccezionali, questo rischio potenziale sia considerato meno importante del rischio della mancata vaccinazione per l'individuo.

Durante il trattamento con Dimetilfumarato Mylan, deve essere evitato l'utilizzo concomitante di altri derivati dell'acido fumarico (topici o sistemici).

Nell'uomo, il dimetilfumarato viene ampiamente metabolizzato dalle esterasi prima di raggiungere la circolazione sistemica e un ulteriore metabolismo avviene attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, senza alcun coinvolgimento del sistema del citocromo P450 (CYP). Non sono stati identificati potenziali rischi di interazioni farmacologiche dagli studi *in vitro* dell'inibizione e dell'induzione del CYP, da uno studio delle p-glicoproteine o dagli studi del legame con le proteine del dimetilfumarato e del monometilfumarato (un metabolita primario del dimetilfumarato).

Medicinali comunemente utilizzati nei pazienti con sclerosi multipla, quali l'interferone beta-1a somministrato per via intramuscolare e il glatiramer acetato, sono stati testati clinicamente per le interazioni potenziali con il dimetilfumarato e non hanno modificato il profilo farmacocinetico del dimetilfumarato.

Le evidenze derivate da studi condotti su volontari sani suggeriscono che il rossore associato a dimetilfumarato è probabilmente mediato dalle prostaglandine. In due studi condotti su volontari sani, la somministrazione di 325 mg (o equivalente) di acido acetilsalicilico senza rivestimento enterico, 30 minuti prima di dimetilfumarato, con assunzione rispettivamente nel corso di 4 giorni e nel corso di 4 settimane, non ha modificato il profilo farmacocinetico di dimetilfumarato. I potenziali rischi associati alla terapia con acido acetilsalicilico devono essere considerati prima della co-somministrazione con Dimetilfumarato Mylan nei pazienti con SM recidivante-remittente. L'uso continuativo a lungo termine (>4 settimane) dell'acido acetilsalicilico non è stato studiato (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La terapia concomitante con medicinali nefrotossici (come aminoglicosidi, diuretici, antinfiammatori non steroidei o litio) può aumentare potenziali reazioni avverse renali (ad es. proteinuria, vedere paragrafo 4.8) nei pazienti trattati con Dimetilfumarato Mylan (vedere paragrafo 4.4 Esami del sangue/analisi di laboratorio).

Il consumo di quantità moderate di alcol non ha modificato l'esposizione a dimetilfumarato e non è stato associato a un aumento delle reazioni avverse. Il consumo di elevate quantità di bevande ad alto tasso alcolico (più del 30% di alcol in volume) deve essere evitato entro un'ora dall'assunzione di Dimetilfumarato Mylan, in quanto l'alcol può provocare un aumento della frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali.

Gli studi *in vitro* dell'induzione del CYP non hanno dimostrato un'interazione tra dimetilfumarato e i contraccettivi orali. In uno studio *in vivo*, la somministrazione concomitante di dimetilfumarato e di un contraccettivo orale combinato (norgestimato ed etinilestradiolo) non ha determinato variazioni rilevanti nell'esposizione al contraccettivo orale. Studi d'interazione con contraccettivi orali contenenti altri progestinici non sono stati effettuati, tuttavia non è atteso un effetto di Dimetilfumarato Mylan sulla loro esposizione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di dimetilfumarato in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Dimetilfumarato Mylan non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive appropriate (vedere paragrafo 4.5). Dimetilfumarato Mylan deve essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se è chiaramente necessario e se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se dimetilfumarato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Dimetilfumarato Mylan tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di dimetilfumarato sulla fertilità umana. I dati forniti dagli studi preclinici non suggeriscono che il dimetilfumarato possa essere associato a un aumento del rischio di riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dimetilfumarato Mylan non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari; tuttavia, negli studi clinici non sono stati rilevati effetti correlati a dimetilfumarato che potenzialmente influiscono su questa capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni (incidenza $\geq 10\%$) per i pazienti trattati con dimetilfumarato sono state il rossore (*flushing*) e gli eventi gastrointestinali (cioè diarrea, nausea, dolore addominale, dolore addominale superiore). Rossore ed eventi gastrointestinali tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e nei pazienti soggetti a rossore ed eventi gastrointestinali, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l'intero trattamento con Dimetilfumarato Mylan. Le reazioni avverse segnalate più comunemente che hanno condotto a interruzione della terapia (incidenza $>1\%$) nei pazienti trattati con dimetilfumarato sono state il rossore (3%) e gli eventi gastrointestinali (4%).

Negli studi clinici controllati con placebo e non controllati, 2.513 pazienti in totale hanno ricevuto Dimetilfumarato Mylan per periodi fino a 12 anni con un'esposizione complessiva equivalente a 11.318 anni-persona. Circa 1.169 pazienti hanno ricevuto per almeno 10 anni la terapia con dimetilfumarato. L'esperienza negli studi clinici non controllati è coerente con l'esperienza negli studi clinici controllati con placebo.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella di seguito sono riportate le reazioni avverse emerse dagli studi clinici, dagli studi di sicurezza post-autorizzazione e dalle segnalazioni spontanee.

Le reazioni avverse sono presentate secondo la terminologia MedDRA raccomandata nella classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. L'incidenza delle reazioni avverse riportate di seguito è espressa secondo la seguente convenzione:

- Molto comune ($\geq 1/10$)

- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Gastroenterite	Comune
	Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)	Non nota
	Herpes zoster	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfopenia	Comune
	Leucopenia	Comune
	Trombocitopenia	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune
	Anafilassi	Non nota
	Dispnea	Non nota
	Ipossia	Non nota
	Ipotensione	Non nota
	Angioedema	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Sensazione di bruciore	Comune
Patologie vascolari	Rossore (<i>flushing</i>)	Molto comune
	Vampata di calore	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Rinorrea	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	Dolore addominale superiore	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Vomito	Comune
	Dispepsia	Comune
	Gastrite	Comune
	Patologia gastrointestinale	Comune
Patologie epatobiliari	Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune
	Alanina aminotransferasi aumentata	Comune
	Danno epatico da farmaci	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Eruzione cutanea	Comune
	Eritema	Comune
	Alopecia	Comune
Patologie renali e urinarie	Proteinuria	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore	Comune
Esami diagnostici	Chetoni nelle urine	Molto comune
	Albumina urinaria presente	Comune
	Conta dei leucociti diminuita	Comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Rossore

Negli studi clinici controllati con placebo, l'incidenza del rossore (*flushing*) (34% verso 4%) e delle vampate di calore (7% verso 2%) è risultata aumentata nei pazienti trattati con dimetilfumurato

rispetto a quelli trattati con il placebo, rispettivamente. Il *flushing* è in genere descritto come rossore o vampate di calore, ma può includere altri eventi (ad es. calore, arrossamento, prurito e sensazione di bruciore). Gli eventi di *flushing* tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e, nei pazienti che li manifestano, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l'intero trattamento con Dimetilfumarato Mylan. La maggior parte dei pazienti con rossore ha avuto eventi di grado lieve o moderato. Complessivamente, il 3% dei pazienti trattati con dimetilfumarato ha interrotto il trattamento a causa di rossore. L'incidenza di rossore grave, che può essere caratterizzato da eritema generalizzato, eruzione cutanea e/o prurito, è stata osservata in meno dell'1% dei pazienti trattati con dimetilfumarato (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Gastrointestinali

L'incidenza degli eventi gastrointestinali (ad es. diarrea [14% verso 10%], nausea [12% verso 9%], dolore addominale superiore [10% verso 6%], dolore addominale [9% verso 4%], vomito [8% verso 5%] e dispepsia [5% verso 3%]) è risultata aumentata nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto a quelli trattati con placebo, rispettivamente. Gli eventi gastrointestinali tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e, nei pazienti che manifestano eventi gastrointestinali, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l'intero trattamento con dimetilfumarato. Nella maggior parte dei pazienti che hanno manifestato eventi gastrointestinali, questi sono stati di grado lieve o moderato. Il quattro per cento (4%) dei pazienti trattati con dimetilfumarato ha interrotto la terapia a causa degli eventi gastrointestinali. L'incidenza di eventi gastrointestinali gravi, comprese gastroenterite e gastrite, è stata osservata nell'1% dei pazienti trattati con dimetilfumarato (vedere paragrafo 4.2).

Funzione epatica

Sulla base dei dati derivati da studi controllati verso placebo, nella maggior parte dei pazienti in cui si sono verificati aumenti delle transaminasi epatiche, queste erano <3 volte il limite superiore di norma (ULN). La maggiore incidenza degli incrementi delle transaminasi epatiche nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto al placebo è stata osservata soprattutto durante i primi 6 mesi di terapia. Incrementi dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi (AST) ≥ 3 volte ULN, sono stati osservati rispettivamente nel 5% e nel 2% dei pazienti trattati con placebo e nel 6% e nel 2% dei pazienti trattati con dimetilfumarato. Le interruzioni della terapia dovute a transaminasi epatiche elevate sono state <1% e simili nei pazienti trattati con dimetilfumarato o placebo. Incrementi delle transaminasi ≥ 3 volte ULN con incrementi concomitanti della bilirubina totale >2 volte ULN non sono stati osservati negli studi controllati verso placebo.

Un aumento degli enzimi epatici e casi di danno epatico da farmaci (incrementi delle transaminasi ≥ 3 volte ULN con incrementi concomitanti della bilirubina totale >2 volte ULN) sono stati riportati nell'esperienza post-marketing dopo la somministrazione di dimetilfumarato; tali reazioni si sono risolte con l'interruzione del trattamento.

Linfopenia

Negli studi clinici controllati verso placebo, nella maggior parte dei pazienti (>98%) i valori dei linfociti erano normali prima di iniziare la terapia. Una volta iniziato il trattamento con dimetilfumarato, le conte linfocitarie medie sono diminuite nel corso del primo anno e successivamente si sono stabilizzate. In media, le conte linfocitarie sono diminuite del 30% circa rispetto al valore basale. Le conte linfocitarie media e mediana sono rimaste entro i limiti normali. Conte linfocitarie $<0,5 \times 10^9/L$ sono state osservate in <1% dei pazienti trattati con il placebo e nel 6% dei pazienti trattati con dimetilfumarato. Una conta linfocitaria $<0,2 \times 10^9/L$ è stata osservata in 1 paziente trattato con dimetilfumarato e in nessun paziente trattato con placebo.

In studi clinici (sia con controllo sia senza) il 41% dei pazienti trattati con dimetilfumarato presentava linfopenia (definita in questi studi come conte $<0,91 \times 10^9/L$). Nel 28% dei pazienti si è osservata linfopenia lieve (conte $\geq 0,8 \times 10^9/L$ e $<0,91 \times 10^9/L$), nel 11% dei pazienti linfopenia moderata (conte $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $<0,8 \times 10^9/L$) che persisteva per almeno sei mesi e nel 2% dei pazienti è stata osservata

linfopenia severa (conte $<0,5 \times 10^9/L$) che persisteva per almeno sei mesi. Nel gruppo con linfopenia severa la maggioranza delle conte linfocitarie rimaneva $<0,5 \times 10^9/L$ con la terapia continuata.

In aggiunta, in uno studio post-marketing prospettico non controllato, alla settimana 48 di trattamento con dimetilfumarato (n = 185), le cellule T CD4+ risultavano diminuite in maniera moderata (conte da $\geq 0,2 \times 10^9/L$ a $<0,4 \times 10^9/L$) o severa ($<0,2 \times 10^9/L$) rispettivamente nel 37% o 6% massimo dei pazienti. Le cellule T CD8+, invece, si sono ridotte con maggiore frequenza, con conte $<0,2 \times 10^9/L$ nel 59% massimo dei pazienti e conte $<0,1 \times 10^9/L$ nel 25% massimo dei pazienti.

Negli studi clinici controllati e non controllati, i pazienti che hanno interrotto la terapia con dimetilfumarato con conte linfocitarie al di sotto del limite inferiore di normalità (LLN) sono stati monitorati per il recupero della conta linfocitaria all'LLN (vedere paragrafo 5.1).

Infezioni, incluse PML e infezioni opportunistiche

Con dimetilfumarato sono stati riportati casi di infezioni da virus di John Cunningham (JCV) che causavano leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) (vedere paragrafo 4.4). La PML può essere fatale o provocare disabilità severa. In una sperimentazione clinica, un paziente che assumeva dimetilfumarato ha sviluppato la PML nel quadro di linfopenia severa prolungata (conte linfocitarie prevalentemente $<0,5 \times 10^9/L$ per 3,5 anni) con un esito fatale. Nel contesto post-marketing la PML si è verificata in presenza di linfopenia lieve e moderata (da $>0,5 \times 10^9/L$ a $<LLN$, definita dall'intervallo di riferimento del laboratorio locale).

In diversi casi di PML con determinazione delle conte dei sottotipi di cellule T al momento della diagnosi di PML, è emerso che le conte di cellule T CD8+ erano diminuite fino a $<0,1 \times 10^9/L$, mentre le conte di cellule T CD4+ si erano ridotte in misura variabile (da $<0,05$ a $0,5 \times 10^9/L$) ed erano correlate soprattutto con l'entità generale della linfopenia (da $<0,5 \times 10^9/L$ a $<LLN$). Conseguentemente, il rapporto CD4+/CD8+ era aumentato in questi pazienti.

La linfopenia prolungata da moderata a severa sembra aumentare il rischio di PML con dimetilfumarato; tuttavia, la PML si è verificata anche in pazienti con linfopenia lieve. Inoltre, la maggioranza dei casi di PML nel contesto post-marketing si è verificata in pazienti di età >50 anni.

Con l'uso di dimetilfumarato sono stati segnalati casi di infezione da herpes zoster. In uno studio di estensione a lungo termine in corso in cui 1.736 pazienti con SM sono stati trattati con dimetilfumarato, circa il 5% dei soggetti ha manifestato uno o più eventi di infezione da herpes zoster e la maggior parte di tali eventi è stata di entità lieve o moderata. La maggioranza dei soggetti, inclusi coloro che hanno manifestato una grave infezione da herpes zoster, presentava conte linfocitarie superiori al limite inferiore di normalità. Nella maggioranza dei soggetti con concomitanti conte linfocitarie inferiori all'LLN, la linfopenia è stata classificata come moderata o severa. Nel contesto post-marketing, la maggioranza dei casi di infezione da herpes zoster non è stata grave e si è risolta con il trattamento. Sono disponibili dati limitati sulla conta linfocitaria assoluta (ALC) in pazienti con infezione da herpes zoster nel contesto post-marketing. Tuttavia, quando i dati sono stati riportati, la maggior parte dei pazienti manifestava linfopenia moderata (da $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a $<0,8 \times 10^9/L$) o severa (da $<0,5 \times 10^9/L$ a $0,2 \times 10^9/L$) (vedere paragrafo 4.4).

Anormalità di laboratorio

Negli studi clinici controllati con placebo, la misurazione dei chetoni nelle urine (1+ o superiore) è risultata superiore nei pazienti trattati con dimetilfumarato (45%) rispetto al placebo (10%). Non sono state osservate conseguenze impreviste negli studi clinici.

I livelli di 1,25-diidrossivitamina D sono diminuiti nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto a quelli trattati con placebo (diminuzione della percentuale mediana dal basale a 2 anni del 25% rispetto al 15%, rispettivamente) e i livelli di paratormone (PTH) sono saliti nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto a quelli trattati con placebo (aumento della percentuale mediana dal basale a 2 anni del 29% rispetto al 15%, rispettivamente). I valori medi per entrambi i parametri sono rimasti entro il range normale.

Durante i primi 2 mesi di terapia è stato osservato un aumento transitorio delle conte medie degli eosinofili.

Popolazione pediatrica

In uno studio in aperto randomizzato, con controllo attivo, della durata di 96 settimane, condotto in pazienti pediatriche affetti da SM-RR di età compresa tra 10 e meno di 18 anni (120 mg due volte al giorno per 7 giorni, seguiti da 240 mg due volte al giorno per il restante periodo di trattamento; popolazione di studio, n = 78), il profilo di sicurezza dei pazienti pediatriche è apparso simile a quello precedentemente osservato nei pazienti adulti.

Il disegno dello studio clinico pediatrico era diverso da quello degli studi clinici controllati verso placebo condotti negli adulti. Pertanto, non è possibile escludere che il disegno dello studio clinico abbia contribuito alle differenze numeriche osservate nelle reazioni avverse tra la popolazione pediatrica e quella adulta.

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) nella popolazione pediatrica rispetto alla popolazione adulta:

- La cefalea è stata segnalata nel 28% dei pazienti trattati con dimetilfumarato, rispetto al 36% dei pazienti trattati con interferone beta-1a.
- Le patologie gastrointestinali sono state segnalate nel 74% dei pazienti trattati con dimetilfumarato, rispetto al 31% dei pazienti trattati con interferone beta-1a. Tra queste, il dolore addominale e il vomito sono stati i più frequenti eventi segnalati con dimetilfumarato.
- Le patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche sono state segnalate nel 32% dei pazienti trattati con dimetilfumarato, rispetto all'11% dei pazienti trattati con interferone beta-1a. Tra queste, il dolore orofaringeo e la tosse sono stati i più frequenti eventi segnalati con dimetilfumarato.
- La dismenorrea è stata segnalata nel 17% dei pazienti trattati con dimetilfumarato, rispetto al 7% dei pazienti trattati con interferone beta-1a.

In un piccolo studio in aperto non controllato, della durata di 24 settimane, condotto in pazienti pediatriche affetti da SM-RR di età compresa tra 13 e 17 anni (120 mg due volte al giorno per 7 giorni, seguiti da 240 mg due volte al giorno per il restante periodo di trattamento; popolazione per l'analisi di sicurezza, n = 22), seguito da uno studio di estensione di 96 settimane (240 mg due volte al giorno; popolazione per l'analisi di sicurezza, n = 20), il profilo di sicurezza è apparso simile a quello osservato nei pazienti adulti.

Sono disponibili dati limitati nei bambini di età compresa tra 10 e 12 anni. La sicurezza e l'efficacia di dimetilfumarato nei bambini di età inferiore a 10 anni non sono state ancora stabilite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).*

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio con dimetilfumarato. I sintomi descritti in questi casi erano coerenti con il profilo noto di reazioni avverse di dimetilfumarato. Non esistono interventi terapeutici noti per aumentare l'eliminazione di dimetilfumarato né esistono antidoti noti. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di iniziare un trattamento sintomatico di supporto come clinicamente indicato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, altri immunosoppressori, codice ATC: L04AX07

Meccanismo d'azione

Il meccanismo con cui il dimetilfumarato esercita gli effetti terapeutici nella sclerosi multipla non è pienamente compreso. Gli studi preclinici indicano che le risposte farmacodinamiche del dimetilfumarato risultano principalmente mediate attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare 2 eritroide 2-correlato (Nrf2). È stato dimostrato che nei pazienti il dimetilfumarato provoca la sovraregolazione (*up-regulation*) dei geni antiossidanti dipendenti da Nrf2 (ad es. NAD(P)H deidrogenasi, chinone 1; [NQO1]).

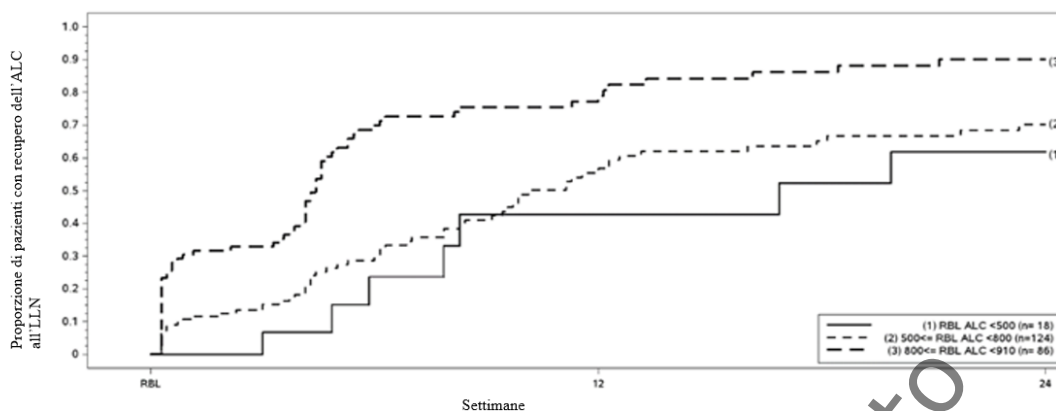
Effetti farmacodinamici

Effetti sul sistema immunitario

Negli studi preclinici e clinici, dimetilfumarato ha dimostrato proprietà anti-infiammatorie e immunomodulatorie. Il dimetilfumarato e il monometilfumarato, il principale metabolita del dimetilfumarato, hanno ridotto significativamente l'attivazione delle cellule del sistema immunitario e il successivo rilascio di citochine pro-infiammatorie in risposta agli stimoli infiammatori nei modelli preclinici. Negli studi clinici condotti su pazienti affetti da psoriasi, il dimetilfumarato ha influito sui fenotipi linfocitari tramite una sottoregolazione (*down-regulation*) dei profili delle citochine pro-infiammatorie (T_H1, T_H17), e ha favorito la produzione delle citochine anti-infiammatorie (T_H2). Il dimetilfumarato ha dimostrato un'attività terapeutica in molteplici modelli di lesione infiammatoria e neuroinfiammatoria. Negli studi di fase 3 condotti su pazienti con SM (DEFINE, CONFIRM ed ENDORSE), durante il trattamento con dimetilfumarato, la conta linfocitaria media è diminuita in media del 30% circa rispetto al valore basale nel corso del primo anno, con una successiva fase di stabilizzazione. In questi studi, i pazienti che hanno interrotto la terapia con dimetilfumarato con conte linfocitarie al di sotto del limite inferiore di normalità (LLN, 910 cellule/mm³) sono stati monitorati per il recupero delle conte linfocitarie al LLN.

La Figura 1 mostra la proporzione di pazienti senza linfopenia severa prolungata con raggiungimento stimato del LLN sulla base del metodo di Kaplan-Meier. Il basale di recupero (*recovery baseline*, RBL) è stato definito come l'ultima ALC in corso di trattamento prima dell'interruzione di dimetilfumarato. La proporzione stimata di pazienti con recupero all'LLN (ALC $\geq 0,9 \times 10^9/L$) alla settimana 12 e alla settimana 24, in seguito a linfopenia lieve, moderata o severa all'RBL, è riportata nella Tabella 1, nella Tabella 2 e nella Tabella 3 con intervalli di confidenza (IC) puntuali al 95%. L'errore standard dello stimatore di Kaplan-Meier della funzione di sopravvivenza è calcolato mediante la formula di Greenwood.

Figura 1: Metodo di Kaplan-Meier; proporzione di pazienti con recupero all'LLN di ≥ 910 cellule/mm³ dal basale di recupero (RBL)



Numero di pazienti a rischio

RBL: ALC < 500 cellule/mm ³	18	6	4
RBL: ALC da ≥ 500 a < 800 cellule/mm ³	124	33	17
RBL: ALC da ≥ 800 a < 910 cellule/mm ³	86	12	4

Tabella 1: Metodo di Kaplan-Meier; proporzione di pazienti con raggiungimento stimato dell'LLN, linfopenia lieve al basale di recupero (RBL), esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata

Numero di pazienti con linfopenia lieve ^a a rischio	Basale n = 86	Settimana 12 n = 12	Settimana 24 n = 4
Proporzione che raggiunge l'LLN (IC 95%)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pazienti con ALC < 910 e ≥ 800 cellule/mm³ all'RBL, esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata.

Tabella 2: Metodo di Kaplan-Meier; proporzione di pazienti con raggiungimento stimato dell'LLN, linfopenia moderata al basale di recupero (RBL), esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata

Numero di pazienti con linfopenia moderata ^a a rischio	Basale n = 124	Settimana 12 n = 33	Settimana 24 n = 17
Proporzione che raggiunge l'LLN (IC 95%)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pazienti con ALC < 800 e ≥ 500 cellule/mm³ all'RBL, esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata.

Tabella 3: Metodo di Kaplan-Meier; proporzione di pazienti con raggiungimento stimato dell'LLN, linfopenia severa al basale di recupero (RBL), esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata

Numero di pazienti con linfopenia severa ^a a rischio	Basale n = 18	Settimana 12 n = 6	Settimana 24 n = 4
Proporzione che raggiunge l'LLN (IC 95%)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pazienti con ALC < 500 cellule/mm³ all'RBL, esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 2 anni, DEFINE con 1.234 pazienti e CONFIRM con 1.417 pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR). In questi studi non sono stati inclusi soggetti con forme progressive di sclerosi multipla.

L'efficacia (vedere la tabella sotto) e la sicurezza sono state dimostrate in soggetti con punteggi della scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*, Scala espansa dello stato di disabilità) compresi tra 0 e 5 incluso, che avevano avuto almeno 1 recidiva durante l'anno precedente la randomizzazione o, nelle 6 settimane precedenti la randomizzazione, avevano una risonanza magnetica (RMI) dell'encefalo che dimostrasse almeno una lesione captante gadolinio (Gd+). Nello Studio CONFIRM è stato incluso un braccio di confronto a singolo cieco (*rater-blinded*, cioè il medico/lo sperimentatore che valuta la risposta al trattamento nello studio era in condizioni di cecità) di trattamento con glatiramer acetato.

Nello Studio DEFINE, i pazienti avevano le seguenti caratteristiche basali mediane: età 39 anni, durata della patologia 7,0 anni, punteggio della scala EDSS 2,0. Inoltre, il 16% dei pazienti aveva un punteggio della scala EDSS >3,5, il 28% aveva avuto ≥ 2 ricadute nell'anno precedente e il 42% aveva precedentemente ricevuto altri trattamenti approvati per la sclerosi multipla. Nella coorte RMI, il 36% dei pazienti inclusi nello studio aveva lesioni captanti gadolinio (Gd+) al basale (numero medio di lesioni Gd+ 1,4).

Nello Studio CONFIRM, i pazienti avevano le seguenti caratteristiche basali mediane: età 37 anni, durata della patologia 6,0 anni, punteggio della scala EDSS 2,5. Inoltre, il 17% dei pazienti aveva un punteggio della scala EDSS >3,5, il 32% aveva avuto ≥ 2 ricadute nell'anno precedente e il 30% aveva precedentemente ricevuto altri trattamenti approvati per la sclerosi multipla. Nella coorte RMI, il 45% dei pazienti inclusi nello studio aveva lesioni captanti gadolinio (Gd+) al basale (numero medio di lesioni Gd+ 2,4).

Rispetto al placebo, i soggetti trattati con dimetilfumarato hanno avuto una riduzione clinicamente rilevante e statisticamente significativa su: la percentuale di soggetti con ricaduta a 2 anni, endpoint primario dello Studio DEFINE; il tasso annualizzato di ricaduta (ARR) a 2 anni, endpoint primario dello Studio CONFIRM.

L'ARR per glatiramer acetato e placebo è stato pari a 0,286 e 0,401 rispettivamente nello Studio CONFIRM, corrispondente a una riduzione del 29% ($p = 0,013$), che è coerente con le informazioni prescrittive approvate.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno	Placebo	Dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno	Glatiramer acetato
Endpoint clinici^a					
N. pazienti	408	410	363	359	350
Tasso annualizzato di ricaduta	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Rate Ratio (RR, rapporto tra i tassi) (IC 95%)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Percentuale di pazienti con ricaduta	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Hazard Ratio (HR, rapporto tra i rischi) (IC 95%)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Percentuale con progressione della disabilità confermata entro 12 settimane	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Hazard Ratio (IC 95%)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno	Placebo	Dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno	Glatiramer acetato
Percentuale con progressione della disabilità confermata dopo 24 settimane	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Hazard Ratio (IC 95%)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Endpoint di risonanza magnetica (RMI)^b					
N. pazienti	165	152	144	147	161
Numero medio (mediano) di lesioni, nuove o recentemente ingranditesi in T2 nel corso di 2 anni	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Mean Ratio (MR, rapporto tra le medie) delle lesioni (IC 95%)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Numero medio (mediano) di lesioni captanti gadolinio (Gd) a 2 anni	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds Ratio (OR, rapporto degli odds) (IC 95%)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Numero medio (mediano) di nuove lesioni ipointense in T1 nel corso di 2 anni	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Mean Ratio delle lesioni (IC 95%)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aTutte le analisi degli endpoint clinici erano secondo intenzione di trattamento (ITT, intent-to-treat);

^bL'analisi RMI ha utilizzato la coorte RMI

*Valore P <0,05; **Valore P <0,01; ***Valore P <0,0001; #non statisticamente significativo

Uno studio di estensione in aperto, non controllato, della durata di 8 anni (ENDORSE) ha arruolato 1.736 pazienti con SM-RR eleggibili dagli studi registrativi (DEFINE e CONFIRM). L'obiettivo primario dello studio era valutare la sicurezza a lungo termine di dimetilfumarato nei pazienti affetti da SM-RR. Dei 1.736 pazienti, circa metà (909, 52%) è stata trattata per 6 anni o più. 501 pazienti sono stati trattati continuativamente con dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno in tutti e 3 gli studi, mentre 249 pazienti precedentemente trattati con il placebo negli studi DEFINE e CONFIRM hanno ricevuto il trattamento alla dose di 240 mg due volte al giorno nello studio ENDORSE. I pazienti che hanno ricevuto il trattamento due volte al giorno continuativamente sono stati trattati per un massimo di 12 anni.

Durante lo studio ENDORSE, più di metà di tutti i pazienti trattati con dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno non ha avuto una ricaduta. Per i pazienti trattati continuativamente due volte al giorno in tutti i 3 studi, l'ARR aggiustato era 0,187 (IC 95%: 0,156, 0,224) negli studi DEFINE e CONFIRM e 0,141 (IC 95%: 0,119, 0,167) nello studio ENDORSE. Per i pazienti precedentemente trattati con placebo, l'ARR aggiustato è diminuito da 0,330 (IC 95%: 0,266, 0,408) negli studi DEFINE e CONFIRM a 0,149 (IC 95%: 0,116, 0,190) nello studio ENDORSE.

Nello studio ENDORSE, la maggioranza dei pazienti (> 75%) non aveva progressione della disabilità confermata (misurata come progressione sostenuta della disabilità a 6 mesi). I risultati combinati dei tre studi hanno dimostrato che i pazienti trattati con dimetilfumarato avevano tassi bassi e coerenti di progressione della disabilità confermata, con un lieve aumento dei punteggi medi della scala EDSS nello studio ENDORSE. Le valutazioni alla MRI (fino al 6° anno), che comprendono 752 pazienti che erano stati precedentemente inclusi nella coorte MRI degli studi DEFINE e CONFIRM, hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti (circa il 90%) non presentava lesioni captanti gadolinio (Gd+). Nel corso di 6 anni, il numero medio aggiustato annuale di lesioni nuove o recentemente ingranditesi in T2 e di nuove lesioni in T1 è rimasto basso.

Efficacia nei pazienti con alta attività di malattia:

Negli studi DEFINE e CONFIRM, un effetto costante del trattamento sulle ricadute è stato osservato in un sottogruppo di pazienti con alta attività di malattia, mentre non è stato stabilito chiaramente l'effetto sul tempo alla progressione sostenuta della disabilità a 3 mesi. A causa del disegno degli studi, l'alta attività di malattia era definita nel modo seguente:

- Pazienti con 2 o più ricadute in un anno e con una o più lesioni captanti gadolinio (Gd+) alla risonanza magnetica (RMI) dell'encefalo (n = 42 nello studio DEFINE; n = 51 nello studio CONFIRM) o,
- Pazienti che non hanno risposto a un ciclo completo e adeguato (almeno un anno di trattamento) di beta-interferone, avendo avuto almeno 1 ricaduta nell'anno precedente in corso di terapia e almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (RMI) del cranio o almeno 1 lesione captante gadolinio (Gd+), o pazienti con un tasso di recidiva invariato o maggiore nell'anno precedente rispetto ai 2 anni precedenti (n = 177 nello studio DEFINE; n = 141 nello studio CONFIRM).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di dimetilfumarato nella SM-RR pediatrica sono state valutate in uno studio randomizzato in aperto, con controllo attivo (interferone beta-1a), a gruppi paralleli, in pazienti affetti da SM-RR di età compresa tra 10 e meno di 18 anni. Centocinquanta pazienti sono stati randomizzati a dimetilfumarato (240 mg per via orale due volte al giorno) o interferone beta-1a (30 µg per via intramuscolare una volta alla settimana) per 96 settimane. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti senza lesioni iperintense in T2 alla MRI cerebrale nuove o di nuova espansione, alla settimana 96. L'endpoint secondario principale era il numero di lesioni iperintense in T2 alla MRI cerebrale nuove o di nuova espansione alla settimana 96. Sono state presentate statistiche descrittive in quanto non era stata pianificata in anticipo alcuna ipotesi confermativa per l'endpoint primario.

La percentuale di pazienti nella popolazione ITT (intenzione al trattamento) senza lesioni iperintense in T2 alla MRI nuove o di nuova espansione alla settimana 96, rispetto al basale, è stata pari al 12,8% per il gruppo trattato con dimetilfumarato, rispetto al 2,8% nel gruppo trattato con interferone beta-1a.

Il numero medio di lesioni in T2 nuove o di nuova espansione alla settimana 96 rispetto al basale, aggiustato per numero di lesioni in T2 al basale e per l'età (popolazione ITT esclusi i pazienti senza misurazioni di MRI) è stato pari a 12,4 per dimetilfumarato e a 32,6 per interferone beta-1a.

La probabilità di recidiva clinica è stata del 34% nel gruppo trattato con dimetilfumarato e del 48% nel gruppo trattato con interferone beta-1a, al termine del periodo di studio in aperto di 96 settimane.

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici (da 13 a meno di 18 anni di età) trattati con dimetilfumarato era coerente dal punto di vista qualitativo con quello precedentemente osservato nei pazienti adulti (vedere paragrafo 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Somministrato per via orale, dimetilfumarato subisce una rapida idrolisi presistemica mediata da esterasi e viene convertito in monometilfumarato, il suo metabolita principale, anch'esso attivo. Il dimetilfumarato non è quantificabile nel plasma a seguito di somministrazione orale. Pertanto, tutte le analisi farmacocinetiche relative al dimetilfumarato sono state effettuate con concentrazioni plasmatiche di monometilfumarato. I dati farmacocinetici sono stati ottenuti in soggetti con sclerosi multipla e in volontari sani.

Assorbimento

Il T_{max} del monometilfumarato è compreso tra 2 e 2,5 ore. Poiché le capsule rigide gastroresistenti di Dimetilfumarato Mylan contengono granuli con rivestimento enterico che li protegge, l'assorbimento non inizia fino a quando queste non lasciano lo stomaco (in genere meno di 1 ora). Dopo la somministrazione con il cibo di 240 mg due volte al giorno, il picco mediano (C_{max}) è stato di 1,72 mg/L e l'esposizione complessiva (AUC, area sotto la curva) è stata 8,02 h.mg/L nei soggetti con sclerosi multipla. Complessivamente, la C_{max} e l'AUC sono aumentate approssimativamente in modo proporzionale alla dose nel range di dosi studiato (da 120 mg a 360 mg). In soggetti con sclerosi multipla, sono state somministrate due dosi da 240 mg a distanza di 4 ore nell'ambito di un regime posologico di somministrazione tre volte al giorno. Questo ha prodotto un accumulo minimo di esposizione con conseguente aumento della C_{max} mediana del 12% rispetto alla somministrazione due volte al giorno (1,72 mg/L per due volte al giorno rispetto a 1,93 mg/L per tre volte al giorno) senza implicazioni per la sicurezza.

Il cibo non ha un effetto clinicamente significativo sull'esposizione del dimetilfumarato. Tuttavia il dimetilfumarato deve essere assunto con il cibo a causa della migliore tollerabilità relativamente al rossore o agli eventi avversi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione dopo la somministrazione orale su 240 mg di dimetilfumarato varia tra 60 L e 90 L. Il legame del monometilfumarato alle proteine plasmatiche umane è in genere compreso tra il 27% e il 40%.

Biotrasformazione

Nell'uomo, il dimetilfumarato viene ampiamente metabolizzato con meno dello 0,1% della dose escreto nelle urine come dimetilfumarato non modificato. Il dimetilfumarato viene inizialmente metabolizzato dalle esterasi, che sono ubiquitarie nell'apparato gastrointestinale, nel sangue e nei tessuti, prima di raggiungere la circolazione sistemica. Un ulteriore metabolismo avviene attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, senza alcun coinvolgimento del sistema del citocromo P450 (CYP). Uno studio sulla singola dose di 240 mg di ¹⁴C-dimetilfumarato ha identificato il glucosio come il metabolita predominante nel plasma umano. Altri metaboliti circolanti comprendevano l'acido fumarico, l'acido citrico e il monometilfumarato. Il metabolismo dell'acido fumarico a valle del

suddetto percorso metabolico avviene attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, con esalazione di anidride carbonica (CO₂) che funge da via principale di eliminazione.

Eliminazione

L'esalazione di CO₂ è la principale via di eliminazione del dimetilfumarato e rappresenta il 60% della dose. L'eliminazione renale e fecale sono vie di eliminazione secondarie, e rappresentano rispettivamente il 15,5% e lo 0,9% della dose.

L'emivita terminale del monometilfumarato è breve (circa 1 ora) e nessuna quantità di monometilfumarato circolante è presente a 24 ore nella maggior parte dei soggetti. L'accumulo del farmaco progenitore o del monometilfumarato non avviene con dosi multiple di dimetilfumarato al regime terapeutico.

Linearità

L'esposizione al dimetilfumarato aumenta in un modo approssimativamente proporzionale alla dose con dosi singole e multiple nel range posologico studiato compreso tra 120 mg e 360 mg.

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

In base ai risultati dell'analisi della varianza (ANOVA), il peso corporeo è la principale covariata di esposizione (secondo la C_{max} e l'AUC) nei soggetti con sclerosi multipla recidivante-remittente, ma non ha influito sulle misurazioni della sicurezza e dell'efficacia valutate negli studi clinici.

Il sesso e l'età non hanno avuto un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica del dimetilfumarato. La farmacocinetica nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni non è stata studiata.

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico di dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno è stato valutato in un piccolo studio in aperto, non controllato, condotto su pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente di età compresa tra 13 e 17 anni (n = 21). La farmacocinetica di dimetilfumarato in questi pazienti adolescenti è risultata coerente con quella precedentemente osservata nei pazienti adulti (C_{max}: 2,00 ± 1,29 mg/L; AUC_{0-12h}: 3,62 ± 1,16 h.mg/L, che corrisponde a un'AUC giornaliera complessiva di 7,24 h.mg/L).

Compromissione renale

Poiché la via renale è una via secondaria di eliminazione per il dimetilfumarato che rappresenta meno del 16% della dose somministrata, non è stata effettuata la valutazione della farmacocinetica nei soggetti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Poiché il dimetilfumarato e il monometilfumarato vengono metabolizzati dalle esterasi, senza il coinvolgimento del sistema del CYP450, non è stata effettuata la valutazione della farmacocinetica nei soggetti con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse descritte ai paragrafi di seguito sulla Tossicologia e sulla Tossicità riproduttiva non sono state osservate negli studi clinici, ma sono state riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica.

Mutagenesi

Il dimetilfumarato e il monometilfumarato sono risultati negativi in una batteria di test *in vitro* (test di Ames, test delle aberrazioni cromosomiche nelle cellule dei mammiferi). Il dimetilfumarato è risultato negativo nel test del micronucleo del ratto *in vivo*.

Carcinogenesi

Gli studi di carcinogenicità del dimetilfumarato sono stati condotti per un massimo di 2 anni nei topi e nei ratti. Il dimetilfumarato è stato somministrato per via orale a dosi di 25, 75, 200 e 400 mg/kg/die ai topi, e a dosi di 25, 50, 100 e 150 mg/kg/die ai ratti.

Nei topi, l'incidenza di carcinoma tubulare renale è risultata aumentata alla dose di 75 mg/kg/die, un'esposizione equivalente (AUC) alla dose umana raccomandata. Nei ratti, l'incidenza di carcinoma tubulare renale e adenoma testicolare a cellule di Leydig è risultata aumentata alla dose di 100 mg/kg/die, un'esposizione circa 2 volte superiore alla dose umana raccomandata. Non è nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo.

L'incidenza di papilloma e carcinoma a cellule squamose nella parte non ghiandola dello stomaco (prestomaco) è risultata aumentata a un'esposizione equivalente alla dose umana raccomandata nei topi e a un'esposizione al di sotto della dose umana raccomandata nei ratti (in base all'AUC). Non esiste una controparte umana del prestomaco dei roditori.

Tossicologia

Sono stati condotti studi preclinici nei roditori, nei conigli e nelle scimmie con una sospensione di dimetilfumarato (dimetilfumarato in 0,8% di idrossipropilmetilcellulosa) somministrata mediante *gavage* orale. Lo studio cronico sul cane è stato condotto con la somministrazione della capsula di dimetilfumarato per via orale.

Dopo la somministrazione orale ripetuta di dimetilfumarato nei topi, nei ratti, nei cani e nelle scimmie sono state osservate alterazioni renali. È stata osservata in tutte le specie la rigenerazione dell'epitelio tubulare renale, indicativa della lesione. L'iperplasia tubulare renale è stata osservata nei ratti che hanno ricevuto il trattamento per tutta la vita (studio di 2 anni). Nei cani che hanno ricevuto dosi giornaliere orali di dimetilfumarato per 11 mesi, il margine calcolato per l'atrofia corticale è stato osservato a 3 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Nelle scimmie che hanno ricevuto dosi giornaliere orali di dimetilfumarato per 12 mesi, è stata osservata necrosi di singole cellule a 2 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Fibrosi interstiziale e atrofia corticale sono state osservate a 6 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Non è nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo.

Nei testicoli dei ratti e dei cani è stata osservata degenerazione dell'epitelio seminifero. I risultati sono stati osservati approssimativamente alla dose raccomandata nei ratti ed a 3 volte la dose raccomandata nei cani (in base all'AUC). Non è nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo.

I risultati nel prestomaco dei topi e dei ratti sono stati iperplasia epiteliale squamosa unita a ipercheratosi; infiammazione; e papilloma e carcinoma a cellule squamose in studi della durata di 3 mesi o superiore. Non esiste una controparte umana del prestomaco dei topi e dei ratti.

Tossicità riproduttiva

La somministrazione orale del dimetilfumarato ai ratti maschi a 75, 250 e 375 mg/kg/die prima e durante l'accoppiamento non ha avuto effetti sulla fertilità maschile fino alla dose più alta testata (almeno 2 volte la dose raccomandata in base all'AUC). La somministrazione orale del dimetilfumarato alle femmine di ratto a 25, 100 e 250 mg/kg/die prima e durante l'accoppiamento, e continuando fino al 7° giorno di gestazione, ha indotto la riduzione del numero dei cicli di estro per 14 giorni e ha incrementato il numero di animali con diestro prolungato alla dose più alta testata (11 volte la dose raccomandata in base all'AUC). Queste alterazioni non hanno tuttavia avuto alcun effetto sulla fertilità o sul numero di feti vitali prodotti.

È stato dimostrato che il dimetilfumarato attraversa la membrana placentare e entra nel sangue fetale dei ratti e dei conigli, con rapporti di concentrazione plasmatica fetale-materna compresi tra 0,48 e 0,64 e 0,1, rispettivamente. Non sono state osservate malformazioni nei ratti o nei conigli a qualsiasi dose di dimetilfumarato. La somministrazione di dimetilfumarato a dosi orali di 25, 100 e 250 mg/kg/die alle ratte gravide durante il periodo di organogenesi ha prodotto effetti avversi materni a 4 volte la dose raccomandata in base all'AUC, e basso peso fetale e ritardo dell'ossificazione (metatarsi e falangi degli arti posteriori) a 11 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Il peso fetale inferiore e il ritardo dell'ossificazione sono stati considerati secondari alla tossicità materna (riduzione di peso corporeo e di consumo di cibo).

La somministrazione orale di dimetilfumarato a 25, 75 e 150 mg/kg/die alle coniglie gravide durante l'organogenesi non ha avuto alcun effetto sullo sviluppo embriofetale e ha prodotto un peso materno ridotto a 7 volte la dose raccomandata e l'aumento dell'aborto a 16 volte la dose raccomandata, in base all'AUC.

La somministrazione orale di dimetilfumarato a 25, 100 e 250 mg/kg/die alle ratte durante la gravidanza e l'allattamento ha prodotto pesi corporei ridotti nella prole F1, e ritardi nella maturazione sessuale nei maschi F1 a 11 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Non sono emersi effetti sulla fertilità nella prole F1. Il peso corporeo inferiore della prole è stato considerato secondario alla tossicità materna.

Due studi di tossicità in ratti giovani con somministrazione orale giornaliera di dimetilfumarato dal 28° giorno postnatale fino al 90°-93° giorno postnatale (equivalente a circa 3 anni e oltre nell'uomo) hanno rivelato tossicità degli organi bersaglio nel rene e nel prestomaco simili a quelle osservate negli animali adulti. Nel primo studio, dimetilfumarato non ha avuto effetti sullo sviluppo, sul comportamento neurologico o sulla fertilità maschile e femminile fino alla dose massima di 140 mg/kg/die (circa 4,6 volte la dose umana raccomandata sulla base dei limitati dati dell'AUC disponibili nei pazienti pediatrici). Analogamente, nel secondo studio su ratti maschi giovani, non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi e accessori maschili fino alla dose massima di dimetilfumarato di 375 mg/kg/die (circa 15 volte l'AUC presunta alla dose pediatrica raccomandata). Tuttavia, una riduzione del contenuto minerale osseo e della sua densità nel femore e nelle vertebre lombari erano evidenti nei ratti maschi giovani. Alterazioni della densitometria ossea sono state inoltre osservate nei ratti giovani dopo la somministrazione orale di diroximel fumarato, un altro estere dell'acido fumarico che viene metabolizzato nello stesso metabolita attivo, monometil fumarato, in vivo. Il NOEL (il livello senza osservazione di effetto) per le alterazioni della densitometria nei ratti giovani è circa 1,5 volte l'AUC presunta alla dose pediatrica raccomandata. È possibile una relazione tra effetti ossei e riduzione del peso corporeo, ma il coinvolgimento di un effetto diretto non può essere escluso. I risultati a livello osseo sono di rilevanza limitata per i pazienti adulti. Non è nota la rilevanza per i pazienti pediatrici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula (granuli con rivestimento enterico)

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Copolimero acido metacrilico e metilmetacrilato (1:1)
Copolimero acido metacrilico – etilacrilato (1:1) dispersione 30%
Trietilcitrate
Talco

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)
FD&C Blue#2 (E132)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

Stampa sulla capsula (inchiostro nero)

Shellac
Glicole propilenico
Idrossido di ammonio
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Flacone: dopo l'apertura 180 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Capsule rigide gastroresistenti da 120 mg: 14 capsule rigide gastroresistenti in confezioni blister di PVC/PE/PVdC/alluminio e blister divisibili per dose unitaria e flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) bianco con tappo a vite in polipropilene bianco opaco e sigillo in alluminio a induzione contenenti 14 o 60 capsule rigide gastroresistenti.

Capsule rigide gastroresistenti da 240 mg: 56 o 168 capsule rigide gastroresistenti in confezioni blister di PVC/PE/PVdC/alluminio e blister divisibili per dose unitaria e flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) bianco con tappo a vite in polipropilene bianco opaco e sigillo in alluminio a induzione contenenti 56 o 168 capsule rigide gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublino 13
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dimetilfumarato Mylan 120 mg capsule rigide gastroresistenti

EU/1/22/1634/001
EU/1/22/1634/002
EU/1/22/1634/003
EU/1/22/1634/004

Dimetilfumarato Mylan 240 mg capsule rigide gastroresistenti

EU/1/22/1634/005
EU/1/22/1634/006
EU/1/22/1634/007
EU/1/22/1634/008
EU/1/22/1634/009
EU/1/22/1634/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 maggio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. **PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. **ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Medicinale non più autorizzato

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road,
Dublino 13
Irlanda

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungheria

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1, Bad Homburg
61352 Assia
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dimetilfumarato Mylan 120 mg capsule gastroresistenti
dimetilfumarato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 120 mg di dimetilfumarato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsule gastroresistenti

14 capsule gastroresistenti

14 x 1 capsule gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublino 13
Irlanda.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1634/001
EU/1/22/1634/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dimetilfumarato Mylan 120 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dimetilfumarato Mylan 120 mg capsule gastroresistenti
dimetilfumarato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Ireland Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Uso orale

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dimetilfumarato Mylan 240 mg capsule gastroresistenti
dimetilfumarato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 240 mg di dimetilfumarato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule gastroresistenti

56 capsule gastroresistenti

56 x 1 capsule gastroresistenti

168 capsule gastroresistenti

168 x 1 capsule gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublino 13
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1634/005
EU/1/22/1634/006
EU/1/22/1634/007
EU/1/22/1634/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dimetilfumarato Mylan 240 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dimetilfumarato Mylan 240 mg capsule gastroresistenti
dimetilfumarato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Ireland Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Uso orale

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

SCATOLA ED ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dimetilfumarato Mylan 120 mg capsule gastroresistenti
dimetilfumarato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 120 mg di dimetilfumarato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule gastroresistenti

14 capsule gastroresistenti

60 capsule gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Una volta aperto: 180 giorni

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublino 13
Irlanda.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1634/003
EU/1/22/1634/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dimetilmumarato Mylan 120 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

SCATOLA ED ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dimetilfumarato Mylan 240 mg capsule gastroresistenti
dimetilfumarato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 240 mg di dimetilfumarato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule gastroresistenti

56 capsule gastroresistenti

168 capsule gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Una volta aperto: 180 giorni

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublino 13
Irlanda.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1634/009
EU/1/22/1634/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dimetilfumarato Mylan 240 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Dimetilfumarato Mylan 120 mg capsule rigide gastroresistenti **Dimetilfumarato Mylan 240 mg capsule rigide gastroresistenti** dimetilfumarato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Dimetilfumarato Mylan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Dimetilfumarato Mylan
3. Come prendere Dimetilfumarato Mylan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dimetilfumarato Mylan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Dimetilfumarato Mylan e a cosa serve

Cos'è Dimetilfumarato Mylan

Dimetilfumarato Mylan è un medicinale che contiene il principio attivo **dimetilfumarato**.

A cosa serve Dimetilfumarato Mylan

Dimetilfumarato Mylan è utilizzato per trattare la sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente in pazienti di età pari o superiore a 13 anni.

La sclerosi multipla è una malattia cronica che interessa il sistema nervoso centrale (SNC), cioè il cervello e il midollo spinale. La sclerosi multipla recidivante-remittente è caratterizzata da attacchi ripetuti (recidive) di sintomi che interessano il sistema nervoso. I sintomi variano da paziente a paziente, ma comprendono in genere difficoltà di deambulazione, sensazione di squilibrio e difficoltà della vista (ad es. vista offuscata o doppia). Questi sintomi possono scomparire completamente quando la recidiva si risolve, ma alcuni problemi possono rimanere.

Come funziona Dimetilfumarato Mylan

Sembra che Dimetilfumarato Mylan agisca impedendo al sistema di difesa del corpo di danneggiare il cervello e il midollo spinale. Questo può anche contribuire a ritardare il peggioramento futuro della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Dimetilfumarato Mylan

Non prenda Dimetilfumarato Mylan

- **se è allergico al dimetilfumarato** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- **se si sospetta che lei soffra di una rara infezione cerebrale chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) o se la diagnosi di PML è stata confermata.**

Avvertenze e precauzioni

Dimetilfumarato Mylan può influire sul **numero dei globuli bianchi nel sangue**, sui **reni** e sul **fegato**. Prima di iniziare a prendere Dimetilfumarato Mylan, il medico la sottoporrà a un esame del sangue per contare il numero dei globuli bianchi e controllerà che i reni e il fegato funzionino correttamente. Il medico effettuerà gli esami periodicamente durante il trattamento. Nel caso in cui il numero dei suoi globuli bianchi si riduca durante il trattamento, il medico può prendere in considerazione ulteriori analisi o l'interruzione della terapia.

Si rivolga al medico prima di prendere Dimetilfumarato Mylan se ha:

- una malattia grave ai **reni**
- una malattia grave al **fegato**
- una malattia allo **stomaco** o all'**intestino**
- un'**infezione** grave (come la polmonite)

Con il trattamento con Dimetilfumarato Mylan si possono verificare casi di infezione da herpes zoster (fuoco di S. Antonio). In alcuni casi si sono verificate gravi complicanze. **Informi il medico** immediatamente se sospetta di avere qualsiasi sintomo dell'infezione da herpes zoster.

Se lei crede che la SM stia peggiorando (ad esempio, se avverte debolezza o alterazioni della vista) o se nota nuovi sintomi, si rivolga immediatamente al medico perché questi possono essere sintomi di una rara infezione al cervello chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). La PML è una condizione seria che può portare a disabilità grave o alla morte.

Con un medicinale contenente dimetilfumarato in associazione con altri esteri dell'acido fumarico, utilizzati per il trattamento della psoriasi (una malattia della pelle), si è osservato un disturbo renale raro, ma grave (sindrome di Fanconi). Se nota di urinare in modo più abbondante, se ha più sete e se beve più del normale, i muscoli sono più deboli, oppure in caso di frattura o solo di dolore, contatti il medico il prima possibile in modo che siano intraprese indagini approfondite.

Bambini e adolescenti

Le avvertenze e le precauzioni sopra elencate valgono anche per i bambini. Dimetilfumarato Mylan può essere usato nei bambini e negli adolescenti di età pari o superiore a 13 anni. Non sono disponibili dati nei bambini di età inferiore a 10 anni.

Altri medicinali e Dimetilfumarato Mylan

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in particolare:

- medicinali che contengono esteri dell'acido fumarico (fumarati) utilizzati per il trattamento della psoriasi
- **medicinali che influiscono sul sistema immunitario**, compresi **altri medicinali utilizzati per il trattamento della sclerosi multipla**, come fingolimod, natalizumab, teriflunomide, alemtuzumab, ocrelizumab o cladribina, o alcuni trattamenti comunemente utilizzati per il **cancro** (rituximab o mitoxantrone)
- **medicinali che influiscono sui reni**, compresi alcuni **antibiotici** (utilizzati per il trattamento delle infezioni), **diuretici**, **alcuni tipi di analgesici** (come ibuprofene e altri anti-infiammatori simili e medicinali acquistati senza la prescrizione di un medico) e medicinali che contengono **litio**
- L'assunzione di Dimetilfumarato Mylan con certi tipi di vaccini (*vaccini vivi*) può provocare un'infezione e deve essere quindi evitata. Il medico le comunicherà se debbano essere somministrati altri tipi di vaccini (vaccini non vivi).

Dimetilfumarato Mylan con alcol

Il consumo di bevande ad alto tasso alcolico (più del 30% di alcol in volume, ad es. liquori) maggiore di una piccola quantità (più di 50 ml) deve essere evitato entro un'ora dall'assunzione di Dimetilfumarato Mylan, perché l'alcol può interagire con questo medicinale. Questo può causare infiammazione dello stomaco (*gastrite*), particolarmente nelle persone già soggette a gastrite.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non utilizzi Dimetilfumarato Mylan se è in gravidanza, a meno che non ne abbia discusso con il medico.

Allattamento

Non è noto se il principio attivo di Dimetilfumarato Mylan passi nel latte materno. Dimetilfumarato Mylan non deve essere utilizzato durante l'allattamento. Il medico l'aiuterà a decidere se deve interrompere l'allattamento al seno o il trattamento con Dimetilfumarato Mylan. Questo comporta la valutazione del beneficio dell'allattamento per il suo bambino rispetto al beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

L'effetto di Dimetilfumarato Mylan sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari non è noto. Non si prevede che Dimetilfumarato Mylan influisca sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Dimetilfumarato Mylan contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Dimetilfumarato Mylan

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dose iniziale

120 mg due volte al giorno.

Prenda questa dose iniziale per i primi 7 giorni, e prenda poi la dose regolare.

Dose regolare

240 mg due volte al giorno.

Dimetilfumarato Mylan è per uso orale.

Ingerisca ogni capsula intera, con un po' d'acqua. Non deve dividere, schiacciare, disciogliere, succhiare o masticare la capsula, perché questo può aumentare alcuni effetti indesiderati.

Prenda Dimetilfumarato Mylan con il cibo – può aiutare a ridurre alcuni effetti indesiderati più comuni (elencati al paragrafo 4).

Se prende più Dimetilfumarato Mylan di quanto deve

Se ha preso troppe capsule, **si rivolga immediatamente al medico**. Può manifestare effetti indesiderati simili a quelli descritti di seguito nel paragrafo 4.

Se dimentica di prendere Dimetilfumarato Mylan

Se dimentica o salta una dose, **non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose**.

Può prendere la dose saltata se lascia trascorrere almeno 4 ore tra le dosi. Altrimenti attenda fino alla dose programmata successiva.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Dimetilfumarato Mylan può abbassare i livelli di linfociti (un tipo di globulo bianco). Il perdurare di livelli bassi di globuli bianchi può aumentare il rischio di infezioni, compreso il rischio di una rara infezione cerebrale chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). La PML può provocare disabilità grave o decesso. La PML si è manifestata dopo 1-5 anni di trattamento, per cui il medico deve continuare a monitorare i globuli bianchi per tutta la durata del trattamento. Faccia attenzione a ogni potenziale sintomo di PML, come descritto di seguito. Il rischio di PML può essere più alto se ha precedentemente assunto medicinali che compromettono la funzionalità del sistema immunitario.

I sintomi della PML possono essere simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. I sintomi possono comprendere l'insorgenza o il peggioramento di una debolezza di un lato del corpo; goffaggine; alterazioni della vista, del pensiero, o della memoria; o confusione o cambiamenti della personalità o difficoltà di linguaggio e di comunicazione di durata superiore a qualche giorno. Pertanto, se ritiene che la sua SM stia peggiorando o se nota qualsiasi nuovo sintomo durante la terapia con Dimetilfumarato Mylan, è molto importante che si rivolga al medico il prima possibile. Inoltre informi il suo partner o chi la assiste del trattamento. Possono insorgere sintomi di cui lei potrebbe non rendersi conto.

→ **Se manifesta qualcuno di questi sintomi, chiami immediatamente il medico**

Reazioni allergiche gravi

La frequenza delle reazioni allergiche gravi non può essere definita sulla base dei dati disponibili (non nota).

L'arrossamento del viso o del corpo (*flushing*) è un effetto indesiderato molto comune. Se tuttavia l'arrossamento dovesse essere accompagnato da eruzione cutanea di colore rosso o orticaria e lei ha uno qualsiasi di questi sintomi:

- gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della lingua (*angioedema*)
- respiro affannoso, difficoltà respiratorie o respiro corto (*dispnea, ipossia*)
- capogiri o perdita di coscienza (*ipotensione*)

questo può rappresentare una reazione allergica grave (*anafilassi*)

→ **Smetta di assumere Dimetilfumarato Mylan e chiami immediatamente un medico**

Effetti indesiderati molto comuni

Questi possono interessare *più di 1 persona su 10*:

- arrossamento del viso o del corpo, sensazione di caldo, di forte calore, di bruciore o di prurito (*flushing*)
- feci molli (*diarrea*)
- sensazione di vomito imminente (*nausea*)
- mal di stomaco o crampi allo stomaco

→ **L'assunzione del medicinale con il cibo** può contribuire a ridurre gli effetti indesiderati sopra menzionati

La presenza di sostanze chiamate chetoni, che sono prodotte naturalmente dal corpo, viene rivelata molto comunemente negli esami delle urine durante l'assunzione di Dimetilfumarato Mylan.

Si rivolga al medico per informazioni su come gestire questi effetti indesiderati. Il medico può ridurre la sua dose. Non riduca la dose a meno che il medico non le dica di farlo.

Effetti indesiderati comuni

Questi possono interessare *fino a 1 persona su 10*:

- infiammazione del rivestimento dell'intestino (gastroenterite)
- sensazione di malessere (vomito)
- indigestione (dispepsia)
- infiammazione del rivestimento dello stomaco (gastrite)
- malattia gastrointestinale
- sensazione di bruciore
- vampata di calore, sensazione di calore
- prurito
- eruzione cutanea
- macchie rosa o rosse sulla pelle (eritema)
- perdita di capelli (alopecia)

Effetti indesiderati che possono emergere dagli esami del sangue o delle urine

- bassi livelli di globuli bianchi (*linfocitopenia, leucopenia*) nel sangue. La riduzione del numero dei globuli bianchi nel sangue può indicare che lei non è in grado di combattere un'infezione in modo adeguato. Se ha un'infezione grave (come la polmonite), si rivolga immediatamente al medico
- proteine (*albumina*) nelle urine
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato (*alanina aminotransferasi, ALT e aspartato aminotransferasi, AST*) nel sangue

Effetti indesiderati non comuni

Questi possono interessare *fino a 1 persona su 100*:

- reazioni allergiche (*ipersensibilità*)
- riduzione delle piastrine nel sangue

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- infiammazione del fegato e aumento dei livelli degli enzimi del fegato (*ALT o AST in associazione con bilirubina*)
- infezione da herpes zoster (fuoco di S. Antonio) con sintomi quali vesciche, bruciore, prurito o dolore cutaneo, in genere su un lato del torso o del viso, e altri sintomi, quali febbre e debolezza

- nelle prime fasi dell'infezione, seguiti da intorpidimento, macchie rosse o pruriginose con dolore forte
- naso che cola (rinorrea)

Bambini (13 anni di età e oltre) e adolescenti

Gli effetti indesiderati sopra elencati valgono anche per i bambini e gli adolescenti.

Alcuni effetti indesiderati sono stati segnalati con maggiore frequenza nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti, ad esempio mal di testa, mal di stomaco o crampi allo stomaco, vomito, mal di gola, tosse e mestruazioni dolorose.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Dimetilfumarato Mylan

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo "Scad." o sul flacone dopo "Una volta aperto: 180 giorni". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Dimetilfumarato Mylan

Il principio attivo è dimetilfumarato.

Dimetilfumarato Mylan 120 mg: ogni capsula contiene 120 mg di dimetilfumarato.

Dimetilfumarato Mylan 240 mg: ogni capsula contiene 240 mg di dimetilfumarato.

Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, talco, silice colloidale anidra, magnesio stearato, trietilcitrate, copolimero acido metacrilico–metilmetacrilato (1:1), copolimero acido metacrilico–etilacrilato (1:1) dispersione 30%, gelatina, titanio diossido (E171), Blu Brillante FD&C#2 (E132), ossido di ferro giallo (E172), shellac, idrossido di ammonio e ossido di ferro nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di Dimetilfumarato Mylan e contenuto della confezione

Dimetilfumarato Mylan 120 mg capsule rigide gastroresistenti sono capsule rigide gastroresistenti azzurro-verdi e bianche, con la stampa 'MYLAN' sopra a 'DF 120', contenenti granuli con rivestimento enterico di colore da bianco a biancastro, e sono disponibili in confezioni blister contenenti 14 capsule rigide gastroresistenti, blister divisibili per dose unitaria contenenti 14 capsule rigide gastroresistenti e flaconi in plastica contenenti 14 o 60 capsule rigide gastroresistenti.

Dimetilfumarato Mylan 240 mg capsule rigide gastroresistenti sono capsule rigide gastroresistenti azzurro-verdi, con la stampa 'MYLAN' sopra a 'DF 240', contenenti granuli con rivestimento enterico di colore da bianco a biancastro, e sono disponibili in confezioni blister contenenti 56 o 168 capsule,

blister divisibili per dose unitaria contenenti 56 o 168 capsule e flaconi in plastica contenenti 56 o 168 capsule rigide gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublino 13,
Irlanda.

Produttore

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road,
Dublino 13
Irlanda

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900,
Ungheria

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1, Bad Homburg
61352 Assia
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viartis Healthcare Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal Viatrix AS
Tel: + 372 6363 052 Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España
Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U
Tel: + 34 900 102 712

Polska
Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France
Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska
Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija
Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika
Slovakia Viatrix s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia
Viatrix Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland
Viatrix OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige
Viatrix AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel:+353 18711600

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, **Error! Hyperlink reference not valid..**