ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dimetil fumarat Accord 120 mg capsule gastrorezistente
Dimetil fumarat Accord 240 mg capsule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Dimetil fumarat Accord 120 mg capsule gastrorezistente

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține dimetil fumarat 120 mg

Dimetil fumarat Accord 240 mg capsule gastrorezistente

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține dimetil fumarat 240 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă

Dimetil fumarat Accord 120 mg capsule gastrorezistente

Capsule gelatinoase de mărimea „0” (aproximativ 21,3 x 7,5 mm), cu capac verde și corp alb, având imprimat textul „HR1” cu cerneală neagră pe corp, conținând minicomprimate de culoare albă până la alb-gălbui, rotunde, biconvexe, cu film enteric, având ambele fețe neinscripționate.

Dimetil fumarat Accord 240 mg capsule gastrorezistente

Capsule gelatinoase de mărimea „0” (aproximativ 21,3 x 7,5 mm), cu capac și corp verde, având imprimat textul „HR2” cu cerneală neagră pe corp, conținând minicomprimate de culoare albă până la alb-gălbui, rotunde, biconvexe, cu film enteric, având ambele fețe neinscripționate.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

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

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

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

Există date limitate la copii cu vârste cuprinse între 10 și 12 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Siguranța și eficacitatea utilizării dimetil fumaratului la copii cu vârsta sub 10 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) suspectată sau confirmată

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Teste sanguine/de laborator

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

Funcția hepatică
În urma tratamentului cu dimetil fumarat poate să apară afectare hepatică indusă medicamentos, incluzând creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice (≥3 ori valoarea limitei superioare a valorilor normale [LSN]) și creșterea concentrațiilor bilirubinei totale (≥2 × LSN). Timpul până la debut poate fi de câteva zile, de câteva săptămâni sau mai lung. După întreruperea tratamentului a fost observată dispariția reacțiilor adverse. Evaluarea valorilor serice ale aminotransferazelor (de exemplu alanin aminotransferază [ALT], aspartat aminotransferază [AST]) și a concentrațiilor bilirubinei totale este recomandată înainte de inițierea tratamentului și pe durata tratamentului, precum și când este indicat din punct de vedere clinic.

Limfocite
Pacienții tratați cu dimetil fumarat pot dezvolta limfopenie (vezi pct. 4.8). Înainte de a inția tratamentul cu dimetil fumarat, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă care să includă numărul de limfocite.

Dacă numărul de limfocite este mai redus decât valorile normale, trebuie efectuată o evaluare completă a tuturor cauzelor posibile, înainte de inițierea tratamentului. Dimetil fumaratul nu a fost studiat la pacienți cu scădere pre-existentă a numărului limfocitelor, fiind necesară adoptarea unei atitudini precaute în cazul tratării acestor pacienți. Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu limfopenie severă (număr de limfocite $<0,5 \times 10^9/l$).

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

La pacienții cu limfopenie se recomandă vigilență sporită din cauza riscului crescut de LMP, după cum urmează:

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

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

<u>Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)</u>

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

<u>Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)</u>

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

Cazurile de LMP au apărut la administrarea de dimetil fumarat și de alte medicamente care conțin

fumarați în contextul limfopeniei (număr de limfocite sub LNI). Limfopenia moderată până la severă prelungită pare să crească riscul de LMP cu dimetil fumarat; cu toate acestea, riscul nu poate fi exclus la pacienții cu limfopenie ușoară.

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

- durata tratamentului cu dimetil fumarat. Cazurile de LMP au apărut după aproximativ 1 până la 5 ani de tratament, deși relația exactă cu durata tratamentului este necunoscută.

- scăderi majore ale numărului de celule T CD4+ și, în special, CD8 +, care sunt importante pentru apărarea imunologică (vezi pct. 4.8) și

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

Medicii trebuie să își evalueze pacienții pentru a determina dacă simptomele indică o disfuncție neurologică și, dacă da, dacă aceste simptome sunt sau nu tipice pentru SM sau pot sugera LMP.

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

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

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

<u>Tratamentul anterior cu medicamente imunosupresoare sau imunomodulatoare</u>

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

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

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

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

Insuficiența renală sau hepatică severă

Dimetil fumaratul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă sau hepatică severă, prin urmare în cazul tratării acestor pacienți trebuie adoptată o atitudine precaută (vezi pct. 4.2).

Boala gastrointestinală severă activă

Dimetil fumaratul nu a fost studiat la pacienți cu boală gastrointestinală severă activă, prin urmare în cazul tratării acestor pacienți trebuie adoptată o atitudine precaută.

Hiperemia facială tranzitorie

În studiile clinice, 34% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au prezentat hiperemie facială tranzitorie. La majoritatea pacienților care au prezintat hiperemie facială tranzitorie, aceasta a fost de severitate ușoară sau moderată. Datele provenite din studiile desfășurate la voluntari sănătoși sugerează probabilitatea ca hiperemia facială tranzitorie asociată cu administrarea de dimetil fumarat să fie mediată de prostaglandine. O cură de tratament de scurtă durată cu acid acetilsalicilic 75 mg în formă non-gastrorezistentă poate fi benefică la pacienții cu hiperemie facială tranzitorie intolerabilă (vezi pct. 4.5). În două studii desfășurate la voluntari sănătoși, incidența și severitatea hiperemiei faciale tranzitorii au fost reduse pe durata tratamentului.

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

Reacții anafilactice

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

Infecții

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

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

Infecții cu herpes zoster

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

Inițierea tratamentului

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

Sindrom Fanconi

Au fost raportate cazuri de sindrom Fanconi cu un medicament care conține dimetil fumarat în asociere cu alți esteri ai acidului fumaric. Diagnosticul precoce al sindromului Fanconi și întreruperea tratamentului cu dimetil fumarat sunt importante pentru prevenirea apariției insuficienței renale și a osteomalaciei, deoarece sindromul este, de obicei, reversibil. Cele mai importante semne sunt: proteinurie, glucozurie (cu valori normale ale glicemiei), hiperaminoacidurie și fosfaturie (posibil concomitent cu hipofosfatemie). Progresia poate implica simptome precum poliuria, polidipsia și slăbiciunea musculară proximală. În cazuri rare, pot apărea osteomalacie hipofosfatemică cu dureri osoase nelocalizate, fosfatază alcalină crescută în ser și fracturi de stres. Este important de menționat că sindromul Fanconi poate apărea fără valori crescute ale creatininei sau rată de filtrare glomerulară scăzută. În caz de simptome neclare, sindromul Fanconi trebuie luat în considerare și trebuie efectuate examinări adecvate.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Terapii antineoplazice, imunosupresoare sau corticosteroizi

Dimetil fumaratul nu a fost studiat în administrare concomitentă cu medicamente anti-neoplazice și imunosupresoare, prin urmare în cazul administrării concomitente trebuie adoptată o atitudine precaută. În mai multe studii privind scleroza multiplă, tratamentul concomitent al recăderilor cu o cură scurtă de corticoizi administrați intravenos nu a fost asociat cu o creștere relevantă clinic a incidenței infecțiilor.

Vaccinuri

În timpul tratamentului cu dimetil fumarat poate fi luată în considerare administrarea concomitentă a vaccinurilor inactivate, în conformitate cu schemele de vaccinare la nivel național. Într-un studiu clinic care a inclus în total 71 de pacienți cu SMRR, pacienții tratați cu dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi timp de cel puțin 6 luni (n=38) sau cu interferon non-polietilenglicat timp de cel puțin 3 luni (n=33) au prezentat un răspuns imun comparabil (definit ca o creștere de ≥2 ori de la titrul de anticorpi pre-vaccinare la cel post-vaccinare) la anatoxina tetanică (antigen de rapel) și la un vaccin meningococic polizaharidic C conjugat (neoantigen), în timp ce răspunsul imun la diferitele serotipuri ale unui vaccin pneumococic polizaharidic cu 23 de valențe neconjugat (antigen T-independent) a variat în ambele grupuri de tratament. Un răspuns imun pozitiv, definit drept o creștere de ≥4 ori a

titrului de anticorpi la cele trei vaccinuri, a fost obținut de un număr mai mic de subiecți în ambele grupuri de tratament. Au fost observate mici diferențe numerice în răspunsul la anatoxina tetanică și la polizaharida pneumococică serotip 3 în favoarea interferonului non-polietilenglicat.

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

Alți derivați ai acidului fumaric

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

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

Efectele altor substanțe asupra dimetil fumaratului

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

Datele provenite din studiile clinice desfășurate la voluntari sănătoși sugerează probabilitatea ca hiperemia facială tranzitorie asociată cu administrarea dimetil fumaratului să fie mediată de prostaglandine. În două studii desfășurate la voluntari sănătoși, administrarea a 325 mg (sau echivalent) de acid acetilsalicilic în formă non-gastrorezistentă, cu 30 minute înainte de administrarea dimetil fumaratului, pe durata a 4 zile și, respectiv, 4 săptămâni de tratament, nu a modificat profilul farmacocinetic al dimetil fumaratului. Înainte de administrarea concomitentă cu dimetil fumarat la pacienți cu SMRR, trebuie luate în considerare riscurile potențiale asociate tratamentului cu acid acetilsalicilic. Utilizarea continuă pe termen lung (> 4 săptămâni) a acidului acetilsalicilic nu a fost studiată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

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

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

Efectele dimetil fumaratului asupra altor substanțe

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind femeile gravide sunt disponibile într-o cantitate moderată (între 300 și 1000 de rezultate privind sarcina) și au fost obținute pe baza unui registru de sarcină și a raportărilor spontane ce au avut loc ulterior punerii pe piață. În registrul de sarcină cu privire la dimetil fumarat, au fost documentate 289 de rezultate privind sarcina colectate prospectiv de la pacientele cu SM care fuseseră expuse la dimetil fumarat. Durata mediană a expunerii la dimetil fumarat a fost de 4,6 săptămâni gestaționale, cu o expunere limitată după a șasea săptămână de sarcină (44 de rezultate privind sarcina). Expunerea la dimetil fumarat în timpul unei sarcini aflate într-un stadiu atât de incipient nu a indicat nici un efect malformativ sau toxicitate feto/neo-natală, comparativ cu populația generală. Riscul unei expuneri mai lungi la dimetil fumarat sau al expunerii în etapele ulterioare ale sarcinii nu este cunoscut. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea dimetil fumaratului în timpul sarcinii. Dimetil fumaratul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar și dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

Dimetil fumaratul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt hiperemia facială tranzitorie (35%) și reacțiile gastrointestinale (de exemplu diaree (14%), greață (12%), durere abdominală (10%), durere în etajul abdominal superior (10%)). Hiperemia facială tranzitorie și reacțiile gastrointestinale au tendința de a apărea în perioada de început a tratamentului (în principal în prima lună) și, la pacienții care prezintă hiperemie facială tranzitorie și reacții gastrointestinale, aceste reacții pot continua să apară intermitent pe toată durata tratamentului cu dimetil fumarat. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate care au dus la întreruperea tratamentului sunt hiperemia facială tranzitorie (3%) și reacțiile gastrointestinale (4%).

În cadrul studiilor clinice de fază 2 și 3 controlate cu placebo și necontrolate, la un total de 2513 de pacienți s-a administrat dimetil fumarat pe perioade de până la 12 ani, cu o expunere globală echivalentă de 11318 persoane-ani. În total, 1169 de pacienți au fost tratați cu dimetil fumarat timp de cel puțin 5 ani și 426 de pacienți au fost tratat cu dimetil fumarat timp de cel puțin 10 ani. Aspectele

constatate în cadrul studiilor clinice necontrolate sunt concordante cu cele constatate în cadrul studiilor clinice controlate față de placebo.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Reacțiile adverse sunt prezentate folosind termenii agreați MedDRA și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Incidența reacțiilor adverse prezentate mai jos este exprimată conform următoarelor categorii:
- Foarte frecvente (≥1/10)
- Frecvente (≥1/100 și <1/10)
- Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)
- Rare (≥1/10000 și <1/1000)
- Foarte rare (<1/10000)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

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

Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	Durere în etajul abdominal superior	Foarte frecvente
	Durere abdominală	Foarte frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente
	Gastrită	Frecvente
	Tulburări gastrointestinale	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorii serice a aspartat-aminotransferazei	Frecvente
	Creștere a valorii serice a alanin-aminotransferazei	Frecvente
	Afecțiune hepatică indusă medicamentos	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii	Frecvente
	Eritem	Frecvente
	Alopecie	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Proteinurie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Senzație de căldură	Frecvente
Investigații diagnostice	Nivel detectabil al cetonelor în urină	Foarte frecvente
	Albumină prezentă în urină	Frecvente
	Scădere a numărului celulelor albe sanguine	Frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hiperemie facială tranzitorie

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

Reacții adverse gastrointestinale

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

Funcție hepatică

Pe baza datelor provenite din studiile controlate cu placebo, majoritatea pacienților care au prezentat creșteri au avut valori ale transaminazelor hepatice <3 ori LSN. Incidența mărită a cazurilor de creștere a transaminazelor hepatice la pacienții tratați cu dimetil fumarat, comparativ cu placebo, a fost observată în principal în primele 6 luni de tratament. Creșteri ale alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferazei cu ≥3 ori valoarea LSN au fost observate la 5%, respectiv 2% dintre pacienții la care s-a administrat placebo și la 6%, respectiv 2% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat. Întreruperile de tratament din cauza creșterii transaminazelor hepatice au fost <1% și au fost similare la pacienții tratați cu dimetil fumarat și cei cu placebo. În cadrul studiilor controlate cu placebo nu au fost observate creșteri ale transaminazelor ≥3 ori valoarea LSN concomitent cu creșteri ale bilirubinei totale >2 ori valoarea LSN.
În experiența de după punerea pe piață, în urma administrării dimetil fumaratului au fost raportate creșteri ale enzimelor hepatice și cazuri de afectare hepatică indusă medicamentos (creșteri ale transaminazelor ≥3 ori valoarea LSN concomitent cu creșteri ale bilirubinei totale >2 ori valoarea LSN), care au dispărut la întreruperea tratamentului.

Limfopenie

În studiile controlate comparativ cu placebo, majoritatea pacienților (>98%) au avut niveluri normale ale numărului de limfocite înainte de inițierea tratamentului. În urma inițierii tratamentului cu dimetil fumarat, numărul mediu al limfocitelor a scăzut în primul an, apoi s-a stabilizat. În medie, scăderea numărului de limfocite a fost de aproximativ 30% față de valoarea de la momentul inițial. Valoarea medie și cea mediană a numărului de limfocite au rămas în limite normale. Situații în care numărul de limfocite a fost $<0,5\times10^9$/l au fost observate la <1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo și la 6% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat. Un nivel al numărului de limfocite $<0,2 \times 10^9$/l a fost observat la 1 pacient tratat cu dimetil fumarat și la niciunul dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

În studiile clinice (atât controlate, cât și necontrolate), 41% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au avut limfopenie (definită în aceste studii ca $<0,91 \times 10^9$/l). Limfopenie ușoară (număr $\geq0,8 \times 10^9$/l și $<0,91 \times 10^9$/l) a fost observată la 28% dintre pacienți; limfopenie moderată (număr $\geq0,5 \times 10^9$/l și $<0,8 \times 10^9$/l) persistentă timp de cel puțin șase luni a fost observată la 10% dintre pacienți; limfopenie severă (număr $<0,5 \times 10^9$/l) persistentă timp de cel puțin șase luni a fost observată la 2% dintre pacienți. În grupul cu limfopenie severă, majoritatea numerelor de limfocite au rămas $<0,5 \times 10^9$/l cu continuarea tratamentului.

În plus, într-un studiu necontrolat, prospectiv, după punerea pe piață, în săptămâna 48 de tratament cu dimetil fumarat (n=185), numărul de celule T CD4+ au fost moderat (între $\geq0,2 \times 10^9$/l și $<0,4 \times 10^9$/l) sau sever redus ($<0,2 \times 10^9$/l) la până la 37% sau, respectiv, 6% dintre pacienți, în timp ce numărul de celule T CD8 + a fost mai frecvent reduse, cu până la 59% dintre pacienți cu valori $<0,2 \times 10^9$/l și 25% dintre pacienți la valori $<0,1 \times 10^9$/l. În cadrul studiilor clinice controlate și necontrolate, pacienții care au întrerupt tratamentul cu dimetil fumarat cu număr de limfocite sub LIN au fost monitorizați în ceea ce privește recuperarea numărului de limfocite la LIN (vezi pct. 5.1).

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)

Cu dimetil fumarat au fost raportate cazuri de infecții cu virusul John Cunningham (JCV) care cauzează LMP (vezi pct. 4.4). LMP poate fi letală sau poate cauza dizabilități severe. Într-unul dintre studiile clinice, 1 pacient care a luat dimetil fumarat a dezvoltat LMP în contextul limfopeniei severe prelungite (număr de limfocite predominant $<0,5 \times 10^9$/l timp de 3,5 ani), cu un rezultat fatal. După punerea pe piață, LMP a apărut și în prezența limfopeniei moderate și ușoare ($>0,5 \times 10^9$/l până la <LNI, așa cum este definită de intervalul de referință al laboratorului local).

În mai multe cazuri de LMP cu determinarea subseturilor de celule T la momentul diagnosticării LMP, numărul de celule T CD8+ a fost găsit scăzut la $<0,1 \times 10^9$/l, în timp ce reducerile numărului de

celule T CD4+ au fost variabile (de la <0,05 la 0,5 × 10^9/l) și corelat mai mult cu severitatea generală a limfopeniei (de la <0,5 x 10^9/l la <LNI). În consecință, raportul CD4+/CD8+ a fost crescut la acești pacienți.

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

Infecțiile cu herpes zoster

Au fost raportate infecții cu herpes zoster la utilizarea dimetil fumaratului. În studiul de extensie pe termen lung în care au fost tratați 1736 de pacienți cu SM, aproximativ 5% au prezentat unul sau mai multe evenimente de herpes zoster, dintre care 42% au fost de gravitate redusă, 55% au fost moderate și 3% au fost severe. Timpul până la debut de la prima doză de dimetil fumarat a variat între aproximativ 3 luni și 10 ani. Patru pacienți au prezentat evenimente grave, iar toate s-au rezolvat. Majoritatea subiecților, inclusiv cei care au prezentat o infecție gravă cu herpes zoster au avut un număr de limfocite peste limita inferioară a valorilor normale. La majoritatea subiecților cu un număr de limfocite sub LNI, limfopenia a fost evaluată ca fiind moderată sau severă. După punerea pe piață, majoritatea cazurilor de infecție cu herpes zoster nu au fost grave și au fost rezolvate cu tratament. Sunt disponibile date limitate despre ALC la pacienți cu infecție cu herpes zoster după punerea pe piață. Cu toate acestea, atunci când a fost raportat, majoritatea pacienților au prezentat limfopenie moderată (de la ≥ 0,5 × 10^9/l până la 0,8 × 10^9/l) sau severă (de la <0,5 × 10^9/l până la 0,2 × 10^9/l) (vezi pct. 4.4).

Valori anormale ale testelor de laborator

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

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

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

<u>Copii și adolescenți</u>

În cadrul unui studiu randomizat, deschis, controlat activ, cu durata de 96 săptămâni, copii și adolescenți cu SMRR (n=7 cu vârste cuprinse între 10 și sub 13 ani și n=71 cu vârse cuprinse între 13 și sub 18 ani) au primit tratament cu 120 mg de două ori pe zi timp de 7 zile, apoi 240 mg de două ori pe zi pentru restul perioadei de tratament. Profilul de siguranță la copii și adolescenți a apărut similar celui observat anterior la pacienții adulți.

Protocolul studiului clinic la copii și adolescenți a fost diferit de cel al studiilor clinice controlate cu placebo la adulți. Prin urmare, nu poate fi exclusă influența conceperii studiului clinic asupra diferențelor numerice privind evenimentele adverse dintre copii și adolescenți și populația adultă. Tulburările gastrointestinale, precum și tulburările respiratorii, toracice și mediastinale și evenimentele adverse de cefalee și dismenoree au fost raportate mai frecvent (≥10%) la copii și adolescenți decât la populația adultă. Aceste evenimente adverse au fost raportate în următoarele procente la copii și adolescenți:

- A fost raportată cefalee la 28% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat, față de 36% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a.

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

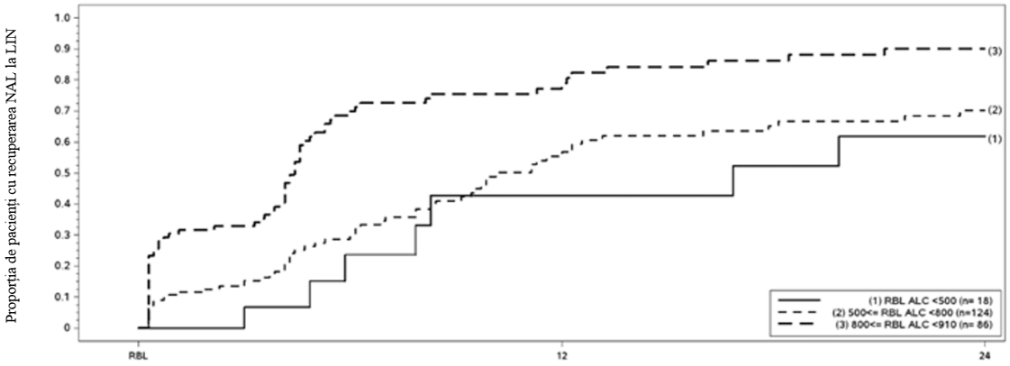
Efecte farmacodinamice

Efecte asupra sistemului imunitar
În cadrul studiilor preclinice și clinice, dimetil fumarat a demonstrat proprietăți anti-inflamatorii și imunomodulatoare. În modelele preclinice, dimetil fumarat și monometil fumarat, principalul metabolit al dimetil fumarat, au redus semnificativ activarea celulelor imune și eliberarea consecutivă a citokinelor pro-inflamatorii, ca răspuns la stimuli inflamatori. În studiile clinice la pacienții cu psoriazis, dimetil fumarat a afectat fenotipul limfocitar printr-o diminuare a profilului pro-inflamator al citokinelor (T_H1, T_H17) și a favorizat producerea factorului anti-inflamator (T_H2). Dimetil fumarat a demonstrat o activitate terapeutică pe multiple modele de leziuni inflamatorii și neuroinflamatorii. În studiile de fază 3 efectuate la pacienți cu SM (DEFINE, CONFIRM și ENDORSE), în urma tratamentului cu dimetil fumarat, valoarea medie a numărului de limfocite a scăzut în primul an, în

medie, cu aproximativ 30% față de valoarea de la momentul inițial, ulterior stabilizându-se. În aceste studii, pacienții care au întrerupt tratamentul cu un număr de limfocite sub limita inferioară a valorilor normale (LIN, 0,9 × 10^9/l) au fost monitorizați în ceea ce privește recuperarea numărului de limfocite la LIN.

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

Figura 1: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți cu recuperare la ≥910 celule/mm^3 (0,9 × 10^9/l) LIN față de valoarea de bază de recuperare (VBR)



Număr de pacienți la risc			
VBR: NAL < 500 celule/mm^3	18	6	4
VBR: NAL ≥ 500 până la < 800 celule/mm^3	124	33	17
VBR: NAL ≥ 800 până la < 910 celule/mm^3	86	12	4

Notă: 500 celule/mm^3, 800 celule/mm^3, 910 celule/mm^3 corespund la 0,5 × 10^9/l, 0,8 × 10^9/l și, respectiv, 0,9 × 10^9/l.

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

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

[a] Pacienții cu NAL <0,9 × 10^9/l și ≥0,8 × 10^9/l la VBR, excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită.

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

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

[a] Pacienții cu NAL <0,8 × 10^9/l și ≥0,5 × 10^9/l la VBR, excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită.

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

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

[a] Pacienții cu NAL <0,5 × 10^9/l la VBR, excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită.

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost efectuate două studii randomizate, controlate față de placebo, desfășurate în regim dublu-orb, cu durata de 2 ani (studiul DEFINE cu 1234 pacienți și studiul CONFIRM cu 1417 pacienți), la pacienți cu SMRR. Pacienții cu forme progresive de SM nu au fost incluși în aceste studii.

Eficacitatea (vezi tabelul 4) și siguranța au fost demonstrate la pacienți având scoruri cuprinse între 0 și 5 (inclusiv) pe Scala Extinsă a Stării de Incapacitate (*Expanded Disability Status Scale,* EDSS), care au prezentat cel puțin 1 recădere în anul dinaintea momentului randomizării sau în intervalul de 6 săptămâni înainte de randomizare au fost supuși unei examinări cerebrale prin IRM ce a indicat prezența a cel puțin a unei leziuni cu acumulare de gadoliniu (Gd+). Studiul CONFIRM a conținut un comparator de referință, reprezentat de glatiramer acetat, utilizat în regim orb pentru evaluator (adică, medicul din studiu/investigatorul care evaluează răspunsul la tratamentul de studiu a lucrat în regim orb).

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

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

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

Tabelul 4: Obiective finale de evaluare clinică și prin IRM pentru studiile DEFINE și CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	**Dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi**	**Placebo**	**Dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi**	**Glatiramer acetat**
Obiective clinice[a]					
Nr. pacienți	408	410	363	359	350
Rata anualizată a recăderilor	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Raportul ratelor (IÎ 95%)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Proporția subiecților cu recăderi	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Raportul de risc (IÎ 95%)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Proporția subiecților cu progresie confirmată a afecțiunii pe 12 săptămâni	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Raportul de risc (IÎ 95%)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Proporția subiecților cu progresie confirmată a afecțiunii pe 24 săptămâni	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Raportul de risc (IÎ 95%)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Obiective finale de evaluare prin IRM[b]					
Nr. pacienți	165	152	144	147	161
Numărul mediu (median) al leziunilor T2 noi sau nou intrate în proces de mărire, la 2 ani	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Raportul mediei leziunilor (IÎ 95%)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Numărul mediu (median) al leziunilor Gd la 2 ani	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Raportul șanselor (IÎ 95%)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Numărul mediu (median) al leziunilor T1 noi hipointense, la 2 ani	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Raportul mediei leziunilor (IÎ 95%)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

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

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

[a]Toate analizele obiectivelor clinice au fost de tipul intenție de tratament; [b]analiza IRM a utilizat cohorta IRM
*valoarea p <0,05; **valoarea p <0,01; ***valoarea p <0,0001; #nu este semnificativ statistic

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

În cadrul studiului ENDORSE, mai mult de jumătate din toți pacienții tratați cu dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi nu au prezentat o recădere. Pentru pacienții tratați în mod continuu de două ori pe zi în toate cele 3 studii, RAR ajustată a fost de 0,187 (IÎ 95%: 0,156, 0,224) în studiile DEFINE și CONFIRM și 0,141 (IÎ 95%: 0,119, 0,167) în studiul ENDORSE. Pentru pacienții la care s-a administrat anterior placebo, RAR ajustată a scăzut de la 0,330 (IÎ 95%: 0,266, 0,408) în studiile DEFINE și CONFIRM la 0,149 (IÎ 95%: 0,116, 0,190) în studiul ENDORSE.
În studiul ENDORSE, majoritatea pacienților (>75%) nu au avut progresie confirmată a dizabilității (măsurată ca progresie susținută a dizabilității pe 6 luni). Rezultatele cumulate din cele trei studii au demonstrat că pacienții tratați cu dimetil fumarat au avut rate constante și scăzute de progresie confirmată a dizabilității, cu o ușoară creștere a scorurilor medii EDSS în cadrul ENDORSE. Evaluările IRM (până în anul 6, inclusiv 752 pacienți care au fost incluși anterior în cohorta IRM din cadrul studiilor DEFINE și CONFIRM au arătat că majoritatea pacienților (aproximativ 90%) nu au prezentat leziuni care intensifică Gd. Pe parcursul a 6 ani, numărul mediu anual ajustat de leziuni T2 noi sau noi în creștere și noi T1 a rămas scăzut.

Eficacitatea la pacienții cu nivel înalt de activitate a bolii:

În cadrul studiilor DEFINE și CONFIRM, a fost observat un efect consistent al tratamentului asupra recăderilor într-un subgrup de pacienți cu nivel înalt de activitate a bolii, în timp ce efectul asupra perioadei de progresie susținută a dizabilității la 3 luni nu a fost stabilit cu exactitate. Pe baza protocoalelor studiilor, nivelul înalt de activitate a bolii a fost definit după cum urmează:
- Pacienți cu 2 sau mai multe recăderi într-un an și cu una sau mai multe leziuni cu acumulare de Gd pe IRM cerebrală (n=42 în DEFINE; n=51 în CONFIRM) sau,
- Pacienți care nu au răspuns la o cură completă și adecvată (cel puțin un an de tratament) cu beta-interferon, având cel puțin 1 recădere sub tratament în anul anterior și cel puțin 9 leziuni T2-hiperintense pe IRM craniană sau cel puțin 1 leziune cu acumulare de Gd, sau pacienți care au avut o rată nemodificată sau crescută a recăderilor în anul anterior, comparativ cu cei 2 ani precedenți (n=177 în DEFINE; n=141 în CONFIRM).

<u>Copii și adolescenți</u>

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

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

IRM) a fost de 12,4 cu dimetil fumarat și 32,6 cu interferon beta-1a.

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Timpul de înjumătățire terminal pentru monometil fumarat este scurt (aproximativ 1 oră), astfel încât la majoritatea persoanelor nu se mai regăsește monometil fumarat în circulație după 24 ore. Acumularea de dimetil fumarat sau monometil fumarat nu are loc în cazul administrării de doze repetate de dimetil fumarat, în condițiile schemei terapeutice.

Liniaritate

Expunerea la dimetil fumarat crește într-un mod aproximativ proporțional cu doza, în condițiile administrării de doze unice și repetate, în intervalul de doze studiat, cu valori situate între 120 mg și 360 mg.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

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

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Genotoxicitate

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

Carcinogeneză

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

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

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

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

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

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

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

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltare

Administrarea orală de dimetil fumarat la șobolanii masculi, în doze de 75, 250 și 375 mg/kg/zi, înainte de împerechere și în timpul acesteia, nu a avut efecte asupra fertilității masculine, până la cea mai mare valoare a dozei testate (de cel puțin 2 ori mai mare decât doza recomandată, conform ASC). Administrarea orală de dimetil fumarat la șobolanii femele, în doze de 25, 100 și 250 mg/kg/zi, înainte de împerechere și în timpul acesteia, continuând până în a 7-a zi de gestație, a indus scăderea numărului de stadii estrale per 14 zile și a crescut numărul animalelor cu diestru prelungit la cea mai mare valoare a dozei testate (de 11 ori doza recomandată, conform ASC). Totuși, aceste modificări nu au afectat fertilitatea sau numărul de fetuși viabili produși.

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

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

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

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

Toxicitatea la animalele tinere

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei (minicomprimate cu film enteric)

Celuloză microcristalină silicificată
Talc
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu
Copolimer acid metacrilic-metacrilat de metil (1:1)
Trietil citrat
Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) dispersie 30%

Capsula

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Albastru strălucitor FCF (E133)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

Textul imprimat pe capsulă (cerneală neagră)

Șelac (E904)
Oxid negru de fer (E172)
Hidroxid de potasiu (E525)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

120 mg capsule:
14 capsule în blistere din PVC-PE-PVDC/Al.
14x1 capsule în blistere perforate cu doze unitare din PVC-PE-PVDC/Al

240 mg capsule:
56 sau 168 capsule în blistere din PVC-PE-PVDC/Al.
56x1 sau 168x1 în blistere perforate cu doze unitare din PVC-PE-PVDC/Al

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

120 mg capsule:
EU/1/24/1811/001

EU/1/24/1811/002

240 mg capsule:
EU/1/24/1811/003
EU/1/24/1811/004
EU/1/24/1811/005
EU/1/24/1811/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 aprilie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Țările de Jos

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009, Grecia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dimetil fumarat Accord 120 mg capsule gastrorezistente

dimetil fumarat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține dimetil fumarat 120 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă gastrorezistentă
14 capsule gastrorezistente
14x1 capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Înghițiți capsula întreagă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1811/001
EU/1/24/1811/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Dimetil fumarat Accord 120 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER DIN PVC-PE-PVDC/AL

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dimetil fumarat Accord 120 mg capsule gastrorezistente
dimetil fumarat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare orală

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dimetil fumarat Accord 240 mg capsule gastrorezistente
dimetil fumarat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține dimetil fumarat 240 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă gastrorezistentă

56 capsule gastrorezistente
168 capsule gastrorezistente
56x1 capsule gastrorezistente
168x1 capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Înghițiți capsula întreagă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1811/003
EU/1/24/1811/004
EU/1/24/1811/005
EU/1/24/1811/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Dimetil fumarat Accord 240 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER DIN PVC-PE-PVDC/AL

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dimetil fumarat Accord 240 mg capsule gastrorezistente
dimetil fumarat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare orală

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Dimetil fumarat Accord 120 mg capsule gastrorezistente
Dimetil fumarat Accord 240 mg capsule gastrorezistente
dimetil fumarat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dimetil fumarat Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Dimetil fumarat Accord
3. Cum să luați Dimetil fumarat Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dimetil fumarat Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dimetil fumarat Accord și pentru ce se utilizează

Ce este Dimetil fumarat Accord

Dimetil fumarat Accord este un medicament care conține substanța activă numită **dimetil fumarat**.

Pentru ce se utilizează Dimetil fumarat Accord

Dimetil fumarat Accord se utilizează pentru tratarea sclerozei multiple (SM) de tip recurent-remisiv la pacienții cu vârsta de 13 ani și peste.

SM este o afecțiune pe termen lung, care implică sistemul nervos central (SNC), inclusiv creierul și măduva spinării. SM recurent-remisivă se caracterizează prin crize repetate (recăderi), cu simptome care vizează sistemul nervos central. Simptomele variază de la un pacient la altul, dar includ, de obicei, dificultăți de mers, pierdere a echilibrului și tulburări de vedere (de exemplu vedere neclară sau vedere dublă). Aceste simptome pot dispărea complet la încheierea episodului de recădere, dar unele probleme pot persista.

Cum acționează Dimetil fumarat Accord

Dimetil fumarat Accord pare să acționeze oprind sistemul de apărare al organismului să mai provoace leziuni creierului și măduvei spinării. Acesta poate fi util și la întârzierea agravării ulterioare a SM.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Dimetil fumarat Accord

Nu luați Dimetil fumarat Accord

- **dacă sunteți alergic la dimetil fumarat** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- **dacă sunteți suspectat că aveți o infecție cerebrală rară, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) sau dacă LMP a fost confirmată.**

Atenționări și precauții

Dimetil fumarat Accord vă poate afecta **numărul celulelor albe din sânge**, **rinichii și ficatul**. Înainte de a începe să luați Dimetil fumarat Accord, medicul dumneavoastră vă va face teste de sânge pentru a determina numărul de celule albe din sânge și va verifica dacă rinichii și ficatul funcționează corect. Medicul dumneavoastră vă va face aceste teste în mod periodic pe durata tratamentului. Dacă numărul celulelor albe din sânge scade în timpul tratamentului, este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerareefectuarea de analize suplimentare sau întreruperea tratamentului.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Dimetil fumarat Accord dacă aveți:
- boală severă de **rinichi**
- boală severă de **ficat**
- o boală de **stomac** sau de **intestine**
- o **infecție** gravă (de exemplu pneumonie)

În timpul tratamentului cu Dimetil fumarat Accord poate apărea herpes zoster (zona zoster). În unele cazuri au apărut complicații grave. **Trebuie să informați medicul dumneavoastră** imediat dacă suspectați că aveți orice simptome de zona zoster.

Dacă credeți că SM vi se înrăutățește (de exemplu, slăbiciune sau modificări ale vederii) sau dacă observați orice simptome noi, discutați imediat cu medicul dumneavoastră, deoarece acestea pot fi simptomele unei infecții cerebrale rare numită LMP. LMP este o afecțiune gravă, care poate duce la dizabilitate severă sau deces.

A fost raportată o afecțiune renală rară, însă gravă, denumită sindromul Fanconi, în cazul unui medicament care conține dimetil fumarat în asociere cu alți esteri ai acidului fumaric, utilizat pentru tratarea psoriazisului (o boală a pielii). Dacă observați că urinați mai des, vă este sete mai des și beți mai mult decât în mod normal, mușchii dumneavoastră par mai slabi, vă fracturați un os sau, pur și simplu aveți dureri, discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil, pentru a putea fi investigat în continuare.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 10 ani deoarece nu există date disponibile pentru această grupă de vârstă.

Dimetil fumarat Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special:
- medicamente care conțin **esteri de acid fumaric** (fumarați), utilizați pentru tratarea psoriazisului;
- **medicamente care afectează sistemul imun al organismului,** inclusiv chimioterapie, imunosupresoare sau **alte medicamente utilizate pentru tratarea SM**;
- **medicamente care afectează rinichii, incluzând** unele **antibiotice** (utilizate pentru tratarea infecțiilor), „**comprimate pentru eliminarea apei**“ (*diuretice*), **anumite tipuri de medicamente împotriva durerii** (de exemplu ibuprofen și alte medicamente anti-inflamatoare similare și medicamente care se eliberează fără prescripție medicală) și medicamente care conțin **litiu**
- administrarea Dimetil fumarat Accord împreună cu anumite tipuri de **vaccinuri** (*vaccinuri vii*) vă poate cauza declanșarea unei infecții și, prin urmare, acest lucru trebuie evitat. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă trebuie administrate alte tipuri de vaccinuri (*vaccinuri inactivate*).

Dimetil fumarat Accord împreună cu alcool

Consumul unei cantități mai însemnate (mai mult de 50 ml) de băuturi alcoolice tari (peste 30% alcool în procente de volum, adică băuturi spirtoase) trebuie evitat în intervalul de o oră după ce luați Dimetil fumarat Accord deoarece alcoolul poate interacționa cu acest medicament. Aceasta poate cauza inflamația stomacului (*gastrită*), în special la persoanele care au tendința de a dezvolta gastrită.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Informațiile privind efectele acestui medicament asupra fătului, dacă este utilizat în timpul sarcinii, sunt limitate. Nu utilizați Dimetil fumarat Accord dacă sunteți gravidă decât dacă ați discutat despre acest lucru cu medicul dumneavoastră și dacă acest medicament este în mod categoric necesar pentru dumneavoastră.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă substanța activă din Dimetil fumarat Accord trece în laptele matern. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă trebuie să întrerupeți alăptarea sau tratamentul cu Dimetil fumarat Accord. Aceasta implică compararea beneficiului pe care-l aduce alăptarea pentru copilul dumneavoastră cu beneficiul pe care îl aduce tratamentul pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se așteaptă ca Dimetil fumarat Accord să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Dimetil fumarat Accord conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Dimetil fumarat Accord

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza inițială: 120 mg de două ori pe zi.

Luați această doză inițială în primele 7 zile, apoi luați doza obișnuită.

Doza obișnuită: 240 mg de două ori pe zi.

Dimetil fumarat Accord este pentru administrare orală.

Înghițiți fiecare capsulă întreagă, cu puțină apă. Nu divizați, zdrobiți, dizolvați, sugeți sau mestecați capsula, întrucât aceste manevre pot spori unele reacții adverse.

Luați Dimetil fumarat Accord cu alimente – acest lucru poate ajuta la reducerea unora dintre cele mai frecvente reacții adverse (enumerate la punctul 4).

Dacă luați mai mult Dimetil fumaratAccord decât trebuie
Dacă ați luat prea multe capsule, **discutați imediat cu medicul dumneavoastră**. Este posibil să aveți

reacții adverse similare cu cele descrise la punctul 4 de mai jos.

Dacă uitați să luați Dimetil fumaratAccord

Dacă uitați sau săriți o doză, **nu luați o doză dublă**.

Puteți să luați doza uitată doar dacă intervalul de timp până la administrarea dozei următoare este de cel puțin 4 ore. În caz contrar, așteptați până la următoarea doză, conform programării.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Dimetil fumarat Accord poate reduce numărul limfocitelor (un tip de celulă albă din sânge). Prezența unui număr redus de limfocite pe durata unei perioade lungi de timp poate crește riscul de infecție, inclusiv riscul unei infecții rare la nivelul creierului numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). LMP poate duce la dizabilități severe sau deces. LMP a apărut după 1 până la 5 ani de tratament și, prin urmare, medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze în continuare celulele albe din sânge, pe tot parcursul tratamentului și trebuie să rămâneți atent la orice potențiale simptome de LMP, așa cum este descris mai jos. Riscul de LMP poate fi mai mare dacă ați luat anterior un medicament care afectează funcționalitatea sistemului imun al organismului dumneavoastră.

Simptomele LMP pot fi similare unei recidive de SM. Printre simptome se numără apariția sau agravarea stării de slăbiciune pe o parte a corpului, mișcări nesigure, modificări de vedere, modificări ale funcției cognitive sau memoriei, o stare de confuzie sau modificări de personalitate ori dificultăți de vorbire și de comunicare cu durata de mai multe zile. Prin urmare, dacă credeți că scleroza multiplă vi se înrăutățește sau dacă observați orice simptome noi în timpul tratamentului cu Dimetil fumarat Accord, este foarte important să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil. De asemenea, vorbiți cu partenerul dumneavoastră sau cu persoanele care vă îngrijesc și informați-le despre tratamentul dumneavoastră. S-ar putea să apară simptome pe care dumneavoastră nu le percepeți.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste simptome

Reacții alergice severe

Frecvența reacțiilor alergice severe nu poate fi estimată din datele disponibile (cu frecvență necunoscută).

Înroșirea feței sau a corpului (*hiperemie*) este o reacție adversă foarte frecventă. Totuși, dacă înroșirea feței este însoțită de erupții roșiatice pe piele sau urticarie **și** prezentați oricare dintre următoarele simptome:

- umflare a feței, buzelor, gurii sau limbii (*angioedem*)
- respirație șuierătoare, respirație dificilă sau dificultăți la respirație (*dispnee, hipoxie)*
- amețeală sau pierdere a conștienței (*hipotensiune arterială*)

atunci aceasta poate fi o reacție alergică severă (*anafilaxie*).

Încetați să mai luați Dimetil fumarat Accord și adresați-vă imediat medicului

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta *mai mult de 1 din 10 persoane)*
- înroșire a feței sau a corpului, senzație de căldură, fierbințeală, arsură sau mâncărime (*hiperemie*)
- scaune moi (*diaree*)
- senzație de rău (*greață*)
- durere la stomac sau crampe stomacale

→ **Dacă luați medicamentul împreună cu alimente**, acest lucru poate ajuta la reducerea reacțiilor adverse enumerate mai sus.

Substanțele numite cetone, care sunt produse în mod natural în organism, apar foarte des în testele de urină în timpul tratamentului cu Dimetil fumarat Accord.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre modul cum să abordați aceste reacții adverse. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza. Nu vă reduceți doza decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Frecvente (pot afecta *până la 1 din 10 persoane)*
- inflamație a țesutului care tapetează intestinul (*gastroenterită*)
- stare de rău (*vărsături*)
- indigestie (*dispepsie*)
- inflamație a țesutului care tapetează stomacul (*gastrită*)
- tulburări gastrointestinale
- senzație de arsură
- înroșirea pielii, senzație de căldură
- mâncărimi pe piele (*prurit*)
- erupții trecătoare pe piele
- pete de culoare roșie sau roz pe piele (*eritem*)
- cădere a părului (alopecie)

<u>Reacții adverse care ar putea să se vadă în rezultatele testelor de sânge sau urină</u>
- numere scăzute ale celulelor albe din sânge (*limfopenie, leucopenie*). Scăderea numărului de celule albe din sânge poate însemna reducerea capacității organismului dumneavoastră de a lupta cu infecțiile. Dacă aveți o infecție gravă (de exemplu pneumonie), discutați imediat cu medicul dumneavoastră
- proteine (*albumine*) în urină
- creștere a valorilor enzimelor ficatului (*ALT, AST*) în sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 dintre 100 de persoane)
- reacții alergice (*hipersensibilitate*)
- reducere a numărului de trombocite

Rare (pot afecta până la 1 dintre 1000 de persoane)
- inflamația ficatului și creșterea nivelului enzimelor hepatice (*ALT sau AST în asociere cu bilirubina*)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
- herpes zoster (zona zoster) cu simptome precum apariția de vezicule, senzație de arsură, mâncărime sau durere la nivelul pielii, de obicei pe o parte a zonei superioare a corpului sau a feței, și alte simptome, cum sunt febră și slăbiciune în primele etape ale infecției, urmate de amorțeală, mâncărime sau pete roșii, cu durere severă
- scurgeri nazale (*rinoree*)

Copii (cu vârsta de 13 ani și peste) și adolescenți
Reacțiile adverse enumerate mai sus sunt valabile și în cazul copiilor și adolescenților.
Unele reacții adverse au fost raportate mai frecvent la copii și adolescenți decât la adulți, de exemplu durere de cap, durere de stomac sau crampe stomacale, vărsături (*stare de rău*), durere de gât, tuse și dureri menstruale.

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dimetil fumarat Accord

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe fiecare blister după „EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dimetil fumarat Accord

Substanța activă este dimetil fumarat.
Dimetil fumarat Accord 120 mg: Fiecare capsulă conține dimetil fumarat 120 mg.
Dimetil fumarat Accord 240 mg: Fiecare capsulă conține dimetil fumarat 240 mg.

Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulei (minicomprimate cu film enteric): celuloză microcristalină silicificată, talc, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, copolimer acid metacrilic-metacrilat de metil (1:1), trietil citrat, copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) dispersie 30 la sută.

Capsula: gelatină, dioxid de titan (E171), albastru strălucitor FCF (E133), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172).

Textul imprimat pe capsulă (cerneală neagră): shellac (E904), oxid negru de fer (E172), hidroxid de potasiu (E525).

Cum arată Dimetil fumarat Accord și conținutul ambalajului

Dimetil fumarat Accord 120 mg capsule gastrorezistente sunt capsule gelatinoase de mărimea „0" (aproximativ 21,3 x 7,5 mm), cu capac verde și corp alb, având imprimat textul „HR1" cu cerneală neagră pe corp, conținând minicomprimate de culoare albă până la alb-gălbui, rotunde, biconvexe, cu film enteric, având ambele fețe neinscripționate.

Dimetil fumaratAccord 240 mg capsule gastrorezistente sunt capsule gelatinoase de mărimea „0” (aproximativ 21,3 x 7,5 mm), cu capac și corp verde, având imprimat textul „HR2” cu cerneală neagră pe corp, conținând minicomprimate de culoare albă până la alb-gălbui, rotunde, biconvexe, cu film enteric, având ambele fețe neinscripționate.

120 mg capsule:
14 capsule în blistere din PVC-PE-PVDC/Al.
14x1 capsule în blistere perforate cu doze unitare din PVC-PE-PVDC/Al

240 mg capsule:
56 sau 168 capsule în blistere din PVC-PE-PVDC/Al.
56x1 sau 168x1 capsule în blistere perforate cu doze unitare din PVC-PE-PVDC/Al

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
08039 Barcelona,
Spania

Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95 200, Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Țările de Jos

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009, Grecia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Acest prospect a fost revizuit în
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.