

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tigitrax 120 mg capsule gastrorezistente

Tigitrax 240 mg capsule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tigitrax 120 mg capsule gastrorezistente

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține dimetil fumarat 120 mg.

Tigitrax 240 mg capsule gastrorezistente

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține dimetil fumarat 240 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule tari gastrorezistente (capsule gastrorezistente)

Tigitrax 120 mg capsule gastrorezistente

Capsule gastrorezistente cu capac de culoare verde și corp alb, cu lungimea de 21,4 mm, având inscripționat „DMF 120” cu cerneală neagră pe corpul capsulei, conținând microcomprimate de culoare alb până la aproape alb.

Tigitrax 240 mg capsule gastrorezistente

Capsule gastrorezistente cu capac și corp de culoare verde, cu dimensiunea de 23,2 mm, având inscripționat „DMF 240” cu cerneală neagră pe corpul capsulei, conținând microcomprimate de culoare alb până la aproape alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat 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 pacientul 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 scădea incidența 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.

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu dimetil fumarat au inclus un număr limitat de pacienți cu vârsta de 55 de ani și peste a fost limitată în cadrul studiilor clinice cu dimetil fumarat și nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste pentru a se stabili dacă răspunsul acestora este diferit 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 nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică renală sau hepatică. 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, copii și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2.

Sunt disponibile date limitate la copii cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1 dar nu pot fi făcute recomandări cu privire la doze.

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

Mod de administrare

Tigitrax este destinat administrării pe cale orală.

Capsula trebuie înghițită întreagă. Capsula sau conținutul acesteia nu trebuie sfărâmate, divizate, dizolvate, supte sau mestecate, deoarece filmul enteric al microcomprimatelor (prezente în interiorul capsulei) previne efectele iritante asupra tractului gastro-intestinal.

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

Funcție renală

S-au observat modificări în testele de laborator renale în cadrul studiilor clinice, la pacienții tratați cu

dimetil fumarat (vezi pct. 4.8). Nu se cunosc implicațiile clinice ale acestor modificări. Evaluările funcției renale (de exemplu creatinina, azotul ureic în sânge și sumarul de urină) sunt recomandate înainte de inițierea 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.

Funcție 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 [LSVN]) și creșterea concentrațiilor bilirubinei totale (≥ 2 ori valoarea LSVN). Timpul până la debut poate fi imediat 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 a alanin aminotransferazei [ALT], aspartat aminotransferazei [AST]) și a concentrațiilor bilirubinei totale) se recomandă înainte de inițierea tratamentului și pe parcursul tratamentului și când este indicat din punct de vedere clinic.

Limfocite

Pacienții tratați cu dimetil fumarat pot dezvolta limfopenie (vezi pct. 4.8). Înainte de inițierea tratamentului cu dimetil fumarat trebuie efectuată o hemoleucogramă completă care să includă numărul limfocitelor.

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

După începerea tratamentului, la 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 leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), după cum urmează:

- la pacienții cu limfopenie severă prelungită (număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9/l$), care persistă mai mult de 6 luni, tratamentul cu dimetil fumarat trebuie întrerupt.
- la pacienții cu reduceri moderate susținute ale numărului absolut de limfocite, de $\geq 0,5 \times 10^9/l$ și $< 0,8 \times 10^9/l$ timp de peste șase luni, trebuie reevaluat raportul beneficiu/risc al tratamentului cu dimetil fumarat.
- la pacienții cu număr de limfocite sub limita inferioară a valorilor normale (LIVN), definită prin 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 monitorizat până la revenirea la valorile normale (vezi pct. 5.1). După recuperare și în lipsa unor opțiuni alternative de tratament, deciziile privind reluarea sau nu a administrării dimetil fumarat după întreruperea tratamentului trebuie să se bazeze pe raționamentul clinic.

Imagistică prin rezonanță magnetică (IRM)

Înainte de inițierea tratamentului cu dimetil fumarat trebuie să fie disponibile ca referință rezultatele unui examen IRM inițial (de obicei, din ultimele 3 luni). Necesitatea unei scanări IRM ulterioare trebuie analizată în conformitate cu recomandările naționale și locale. Investigația IRM poate fi luată în considerare în cadrul monitorizării mai atente a pacienților al căror risc de LMP este considerat crescut. În cazul în care se suspectează clinic LMP, trebuie realizat imediat un IRM pentru diagnostic.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

La pacienții tratați cu dimetil fumarat a fost raportată apariția LMP ((vezi pct. 4.8). LMP este o infecție oportunistă cauzată de virusul John-Cunningham (JCV), care poate fi letală sau poate cauza dizabilitate severă.

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

Factorii suplimentari care pot contribui la creșterea riscului 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 nu se cunoaște relația exactă cu durata tratamentului.
- scăderile marcate ale numărului de limfocite T CD4+ și, în special, CD8 +, care sunt importante pentru apărarea imunologică (vezi pct. 4.8) și
- tratamentul anterior cu imunosupresoare sau imunomodulatoare (vezi mai jos).

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

La primul semn sau simptom care sugerează LMP, administrarea dimetil fumarat trebuie întreruptă și trebuie efectuate evaluările diagnostice adecvate, inclusiv determinarea ADN-ului JCV în lichidul cefalorahidian (LCR) prin metodologia cantitativă a reacției în lanț a polimerazei (*polymerase chain reaction*, RLP). Simptomele LMP pot fi similare unei recidive de SM. Simptomele tipice asociate cu LMP sunt diverse, progresează în interval 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 capacității cognitive, 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 ar putea să nu le observe. De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să își informeze partenerul sau persoanele care îi îngrijesc despre tratamentul lor, deoarece aceștia pot observa simptome de care pacientul nu are cunoștință.

LMP poate apărea numai în prezența unei infecții cu JCV. Trebuie luat în considerare faptul că influența limfopeniei asupra exactității testului pentru anticorpii anti-JCV serici nu a fost studiată la pacienții tratați cu dimetil fumarat. Trebuie de asemenea remarcat 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 cu JCV ulterioare.

În cazul apariției LMP la un pacient, tratamentul cu dimetil fumarat trebuie întrerupt definitiv.

Tratamentul anterior cu medicamente imunosupresoare sau imunomodulatoare

Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea eficienței și siguranței dimetil fumarat la pacienții care au trecut la acest tratament de la alte terapii modificatoare ale evoluției bolii. Contribuția tratamentului imunosupresor anterior la apariția LMP la pacienții tratați cu dimetil fumarat este posibilă.

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

În plus, majoritatea cazurilor confirmate de LMP în asociere cu dimetil fumarat au fost înregistrate la pacienții tratați anterior cu imunomodulatoare.

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

Insuficiență renală și hepatică severă

Dimetil fumarat nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă sau hepatică severă, prin urmare se recomandă prudență în cazul tratării acestor pacienți (vezi pct. 4.2).

Boala gastrointestinală severă activă

Dimetil fumarat nu a fost studiat la pacienți cu boală gastrointestinală severă activă, prin urmare se recomandă prudență în tratarea acestor pacienți.

Hiperemie facială tranzitorie

În studiile clinice, 34% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au prezentat hiperemie facială tranzitorie. La majoritatea pacienților care au prezentat hiperemie, aceasta a fost ușoară sau moderată ca severitate. Datele provenite din studiile derulate la voluntari sănătoși sugerează probabilitatea ca hiperemia facială tranzitorie asociată cu administrarea de dimetil fumarat să fie mediată de prostaglandine. O cură scurtă de tratament cu acid acetilsalicilic 75 mg în formă non-gastrorezistentă poate fi benefică la pacienții cu hiperemie facială intolerabilă (vezi pct. 4.5). În două studii la voluntari sănătoși, incidența și severitatea hiperemiei faciale tranzitorii s-au redus 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 de tip anafilactoid. Aceste evenimente nu au pus viața în pericol, dar au impus spitalizarea. Medicii care prescriu acest medicament și pacienții trebuie să fie atenți la această posibilitate în cazul apariției unor reacții severe de hiperemie facială tranzitorie (vezi pct. 4.2, 4.5 și 4.8).

Reacții anafilactice

Au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/anafilactoidă în urma administrării de dimetil fumarat după punerea pe piață a medicamentului. Simptomele pot include dispnee, hipoxie, hipotensiune arterială, angioedem, erupție cutanată tranzitorie sau urticarie. Mecanismul anafilaxiei induse de dimetil fumarat este necunoscut. Aceste reacții apar în general după prima doză, dar pot apărea, de asemenea, în orice moment pe parcursul tratamentului și pot fi grave și pot pune în pericol viața.

Pacienții trebuie instruiți să întrerupă administrarea dimetil fumarat și să solicite asistență medicală imediată dacă manifestă semne sau simptome de anafilaxie. Tratamentul nu trebuie reluat (vezi pct. 4.8).

Infecții

În cadrul studiilor de fază III controlate cu placebo, incidența infecțiilor (60% versus 58%) și a infecțiilor grave (2% versus 2%) a fost similară la pacienții tratați cu dimetil fumarat față de cei la care s-a administrat placebo. Cu toate acestea, din cauza proprietăților imunomodulatoare ale dimetil fumarat (vezi pct. 5.1), dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu dimetil fumarat, cu reevaluarea beneficiilor și riscurilor înainte de a se relua tratamentul. Pacienții tratați cu dimetil fumarat trebuie instruiți să raporteze medicului simptomele de infecție. Pacienții cu infecții grave nu trebuie să înceapă tratamentul cu acest medicament decât după remiterea infecției/infecțiilor.

Nu a fost observată o creștere a incidenței infecțiilor grave la pacienții cu un număr al limfocitelor $< 0,8 \times 10^9/l$ sau $< 0,5 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.8). În cazul în care se continuă tratamentul în prezența limfopeniei moderate până la severe prelungite, nu se poate exclude riscul unei infecții oportuniste, inclusiv al LMP (vezi pct. 4.4, subpunctul despre LMP).

Infecții cu herpes zoster

Au fost raportate cazuri de herpes zoster asociate cu administrarea dimetil fumarat. Majoritatea cazurilor au fost non-grave, însă au fost raportate și cazuri grave, inclusiv de herpes zoster diseminat, herpes zoster oftalmic, herpes zoster auricular, infecție neurologică cu herpes zoster, meningoencefalită cu herpes zoster și meningomielită cu herpes zoster. Aceste evenimente pot apărea oricând pe parcursul tratamentului. Pacienții tratați cu dimetil fumarat trebuie monitorizați pentru semne și simptome de herpes zoster, mai ales dacă este raportată limfocitopenie concomitentă. Dacă apare herpes zoster, trebuie administrat tratamentul corespunzător pentru herpes zoster. La pacienții cu infecții grave se va lua în considerare întreruperea tratamentului cu dimetil fumarat până la remiterea infecției (vezi pct. 4.8).

Inițierea tratamentului

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

Sindrom Fanconi

Au fost raportate cazuri de sindrom Fanconi pentru un medicament care conține dimetil fumarat administrat în asociere cu alți esteri ai acidului fumaric. Diagnosticul precoce al sindromului Fanconi și întreruperea tratamentului cu dimetil fumarat sunt importante pentru a se preveni instalarea insuficienței renale și a osteomalaciei, deoarece sindromul este de obicei reversibil. Cele mai importante semne sunt: proteinurie, glicozurie (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 osteomalacia hipofosfatemică cu dureri osoase nelocalizate, fosfatază alcalină crescută în ser și fracturi de stres. Este important de menționat că sindromul Fanconi poate apărea fără a se înregistra concomitent valori crescute ale creatininei sau o rată scăzută a filtrării glomerulare. În cazul în care simptomatologia este neclară, trebuie luat în considerare sindromul Fanconi și efectuate examinări adecvate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Terapii antineoplazice, imunosupresoare sau cu corticosteroizi

Dimetil fumarat nu a fost studiat în asociere 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 corticosteroizi administrați intravenos nu s-a 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 de la nivel național.

Într-un studiu clinic care a inclus, în total, 71 de pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă, pacienții tratați cu dimetil fumarat în doză de 240 mg de două ori pe zi timp de cel puțin 6 luni (n=38) sau cu interferon non-pegilat timp de minimum 3 luni (n=33) au prezentat un răspuns imun comparabil (definit printr-o creștere de ≥ 2 ori a titrului de anticorpi după vaccinare comparativ cu cel anterior vaccinării) cu cel 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 printr-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 favoarea interferonului non-pegilat în ceea ce privește răspunsul la anatoxina tetanică și la polizaharida pneumococică serotip 3.

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 la care se expune persoana respectivă prin neefectuarea vaccinului.

Alți derivați ai acidului fumaric

Pe durata 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 esterase 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 de interacțiune medicamentoasă în urma desfășurării studiilor *in vitro* de inhibare sau inducere a CYP, a unui studiu cu glicoproteina p sau a studiilor privind legarea pe proteine a dimetil fumarat și monometil fumarat (un metabolit primar al dimetil fumarat).

Efecte ale altor substanțe asupra dimetil fumarat

Interferon beta-1a cu administrare intramusculară și glatiramer 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.

Dovezile provenite din studiile derulate la voluntari sănătoși sugerează probabilitatea ca hiperemia facială tranzitorie asociată administrării de dimetil fumarat să fie mediată de prostaglandine. În două studii la voluntari sănătoși, administrarea a 325 mg (sau echivalent) de acid acetilsalicilic în formă non-gastrorezistentă cu 30 minute înainte de administrarea dimetil fumarat, pe durata a 4 zile și, respectiv, 4 săptămâni de tratament, nu a modificat profilul farmacocinetic al dimetil fumarat. Înainte de administrarea concomitentă cu dimetil fumarat la pacienți cu SM recurent-remisivă, trebuie luate în considerare riscurile potențiale asociate tratamentului cu acid acetilsalicilic. Nu s-a studiat utilizarea continuă pe termen lung (> 4 săptămâni) a acidului acetilsalicilic (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, Analize sanguine/de laborator).

Consumul de alcool etilic în cantități moderate nu a influențat expunerea la dimetil fumarat și nu s-a 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 interval de o oră după administrarea Tigitrax, deoarece alcoolul etilic poate determina creșterea frecvenței reacțiilor adverse gastrointestinale.

Efecte ale dimetil fumarat 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 a dimetil fumarat cu un contraceptiv oral combinat (norgestimat și etinilestradiol) 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 se anticipează un efect al dimetil fumarat asupra expunerii la acestea.

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele privind femeile gravide sunt disponibile într-o cantitate moderată (între 300 și 1 000 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 precauție, este de preferat să se evite utilizarea dimetil fumarat în timpul sarcinii. Dimetil fumarat nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar și dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dimetil fumarat sau 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/a se

abține de la tratamentul cu dimetil fumarat. Trebuie luate în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost 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 au fost hiperemia facială tranzitorie (3%) și reacțiile gastrointestinale (4%).

În cadrul studiilor clinice de fază 2 și 3 controlate cu placebo și necontrolate, un total de 2513 de pacienți au utilizat dimetil fumarat pe perioade de până la 12 ani, cu o expunere globală echivalentă de 11318 persoane-ani. În total, 1169 de pacienți au utilizat tratament cu dimetil fumarat timp de cel puțin 5 ani și 426 de pacienți au utilizat tratament cu dimetil fumarat timp de cel puțin 10 ani. Aspectele constatate în cadrul studiilor clinice necontrolate sunt concordante cu cele constatate în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

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

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

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$)
- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1 Reacții adverse înregistrate în studiile clinice, studiile post-autorizare privind siguranța și raportările spontane

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categoria 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

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categoria de frecvență
	Trombocitopenie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
	Anafilaxie	Cu frecvență necunoscută
	Dispnee	Cu frecvență necunoscută
	Hipoxie	Cu frecvență necunoscută
	Hipotensiune arterială	Cu frecvență necunoscută
	Angioedem	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Senzație de arsură	Frecvente
Tulburări vasculare	Hiperemie facială tranzitorie	Foarte frecvente
	Bufeuri	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinoree	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	Durere la nivelul abdomenului superior	Foarte frecvente
	Durere abdominală	Foarte frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente
	Gastrită	Frecvente
	Tulburări gastrointestinale	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale aspartat aminotransferazei	Frecvente
	Valori crescute ale alanin aminotransferazei	Frecvente
	Afectare hepatică indusă medicamentos	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente
	Erupții cutanate tranzitorii	Frecvente
	Eritem	Frecvente
	Alopecie	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Proteinurie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Senzație de căldură	Frecvente
Investigații diagnostice	Nivel detectabil al cetonelor în urină	Foarte frecvente
	Albumină prezentă în urină	Frecvente
	Scăderea numărului de leucocite	Frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hiperemie facială tranzitorie

În cadrul studiilor controlate cu placebo, incidența hiperemiei faciale tranzitorii (34% versus 4%) și a bufeurilor (7% versus 2%) a fost mai mare la pacienții tratați cu dimetil fumarat față de cei tratați cu placebo. Hiperemia facialătranzitorie este de obicei descrisă ca hiperemie sau ca bufeuri, dar poate include și alte reacții (de exemplu, senzație de căldură, roșeață, prurit și senzație de arsură). Evenimentele de hiperemie tranzitorie tind să apară în perioada de început a tratamentului (în special în prima lună) și, la pacienții care prezintă hiperemie tranzitorie, aceste evenimente pot continua să apară intermitent pe toată durata tratamentului cu dimetil fumarat. La pacienții care prezintă hiperemie tranzitorie, majoritatea acestor evenimente au fost ușoare sau moderate ca severitate. În total, 3% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au întrerupt tratamentul din cauza hiperemiei tranzitorii.

Episoade de hiperemie 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).

Afecțiuni gastrointestinale

Incidența reacțiilor adverse gastrointestinale (de exemplu diaree [14% versus 10%], greață [12% versus 9%], durere în etajul abdominal superior [10% versus 6%], durere abdominală [9% versus 4%], vărsături [8% versus 5%] și dispepsie [5% versus 3%]) a fost crescută la pacienții tratați cu dimetil fumarat comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Evenimentele gastrointestinale tind să apară în perioada de început a tratamentului (în special în prima lună) și, la pacienții cu reacții gastrointestinale, acestea pot continua să apară intermitent pe întreaga durată a 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 evenimentelor gastrointestinale. Apariția evenimentelor gastrointestinale grave, inclusiv a gastroenteritei și gastritei, a fost observată 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 cu valori crescute au avut transaminazele hepatice < 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN). Incidența mărită a cazurilor de creștere a transaminazelor hepatice la pacienții tratați cu dimetil fumarat, comparativ cu placebo, a fost observată mai ales în primele 6 luni de tratament. Creșteri ale alanin-aminotransferazei și aspartat-aminotransferazei ≥ 3 ori LSVN au fost observate la 5%, respectiv 2% dintre pacienții cărora li 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 sau cu placebo. În cadrul studiilor controlate cu placebo nu au fost observate creșteri ale transaminazelor ≥ 3 ori LSVN concomitent cu creșteri ale bilirubinei totale > 2 ori LSVN.

În experiența de după punerea pe piață, în urma administrării dimetil fumarat au fost raportate creșteri ale enzimelor hepatice și cazuri de afectare hepatică indusă de medicamente (creșteri ale transaminazelor ≥ 3 ori LSVN simultan cu creșteri ale bilirubinei totale > 2 ori LSVN), care s-au remis la întreruperea tratamentului.

Limfopenie

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

În studiile clinice (atât controlate, cât și necontrolate), 41% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au prezentat limfopenie (definită în aceste studii prin valori $< 0,91 \times 10^9/l$). Forme ușoare de limfopenie (număr $\geq 0,8 \times 10^9/l$ și $< 0,91 \times 10^9/l$) au fost observate la 28% dintre pacienți; limfopenia moderată (număr $\geq 0,5 \times 10^9/l$ și $< 0,8 \times 10^9/l$) care a persistat cel puțin șase luni a fost observată la 11% dintre pacienți; limfopenia 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, numărul limfocitelor a rămas, în majoritatea cazurilor, la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ în contextul continuării tratamentului.

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

valorilor normale (LIVN) au fost monitorizați în ceea ce privește recuperarea numărului de limfocite la LIVN (vezi pct. 5.1).

I Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)

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

În mai multe cazuri de LMP în care s-au determinat subseturile de limfocite T la momentul diagnosticării LMP, s-a constatat că numărul limfocitelor T CD8+ era scăzut la $< 0,1 \times 10^9/l$, în timp ce reducerile numărului de celule T CD4+ au fost variabile (de la $< 0,05$ la $0,5 \times 10^9/l$) și corelate mai mult cu severitatea generală a limfopeniei (de la $< 0,5 \times 10^9/l$ la $< LIVN$). În consecință, raportul CD4+/CD8+ a fost crescut la acești pacienți.

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

Infecții cu herpes zoster

Au fost raportate infecții cu herpes zoster la utilizarea dimetil fumarat. Într-un studiu de extensie pe termen lung, încă în derulare, în care 1736 de pacienți cu SM sunt tratați cu dimetil fumarat, aproximativ 5% au prezentat unul sau mai multe evenimente de herpes zoster, dintre care 42% au fost ușoare, 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 manifestat evenimente grave, dintre care 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 scădere concomitentă a numărului de limfocite sub LIVN, limfopenia a fost evaluată ca moderată sau severă. După punerea pe piață, majoritatea cazurilor de infecție cu herpes zoster nu au fost grave și au fost rezolvate prin tratament. Sunt disponibile date limitate cu privire la numărul absolut de limfocite (NAL) la pacienți cu infecție cu herpes zoster după punerea pe piață. Cu toate acestea, în cazurile raportate, majoritatea pacienților au prezentat limfopenie moderată (de la $< 0,5 \times 10^9/l$ până la $0,8 \times 10^9/l$) sau severă (de la $< 0,5 \times 10^9/l$ până la $0,2 \times 10^9/l$) (vezi pct. 4.4).

Valori anormale ale analizelor de laborator

În studiile controlate cu 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-dihidroxitaminei D au scăzut la pacienții tratați cu dimetil fumarat comparativ cu placebo (valoarea mediană a scăderii procentuale de la momentul inițial la 2 ani a fost de, respectiv, 25% față de 15%), iar nivelurile hormonului paratiroidian (PTH) au crescut la pacienții tratați cu dimetil fumarat față de cei tratați cu placebo (creșterea procentuală mediană de la momentul inițial la 2 ani a fost de 29% față de 15%). Valorile medii pentru ambii parametri s-au menținut în intervalul normal.

În primele 2 luni de tratament s-a observat o creștere temporară a numărului mediu de eozinofile.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu randomizat, deschis, controlat activ, cu durată de 96 săptămâni, copiii și adolescenții cu SMRR ($n=7$ cu vârste cuprinse între 10 și sub 13 ani și $n=71$ cu vârste cuprinse între 13 și sub 18 ani) au fost tratați 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 fost similar celui observat anterior la pacienții adulți.

Designul studiului clinic la copii și adolescenți a fost diferit de cel al studiilor clinice controlate cu placebo la adulți. Prin urmare, nu se poate exclude o influență a designului studiului clinic asupra diferențelor numerice dintre copii și adolescenți și populația adultă în ceea ce privește reacțiile adverse. Tulburările gastro-intestinale, precum și tulburările respiratorii, toracice și mediastinale și evenimentele adverse de cefalee și dismenoree au fost raportate mai frecvent ($\geq 10\%$) la copii și adolescenți decât la populația adultă. Aceste evenimente adverse au fost raportate în următoarele procente la copii și adolescenți:

- Cefaleea a fost raportată la 28% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat comparativ cu 36% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a.
- Tulburările gastro-intestinale au fost raportate la 74% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat comparativ cu 31% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a. Dintre acestea, durerea abdominală și vărsăturile au fost cel mai frecvent raportate cu dimetil fumarat.
- Tulburările respiratorii, toracice și mediastinale au fost raportate la 32% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat comparativ cu 11% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a. Dintre acestea, orofaringodinia și tusea au fost cel mai frecvent raportate cu dimetil fumarat.
- Dismenoreea a fost raportată la 17% dintre pacientele tratate cu dimetil fumarat comparativ cu 7% dintre pacientele tratate cu interferon beta-1a.

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj cu dimetil fumarat. Simptomele descrise în aceste cazuri au fost concordante cu profilul cunoscut al reacțiilor adverse asociate cu dimetil fumarat.

Nu se cunosc intervenții terapeutice care ar putea accelera eliminarea dimetil fumarat, nici nu există un antidot cunoscut. În caz de supradozaj, se recomandă inițierea tratamentului simptomatic de susținere după cum este indicat din punct de vedere clinic.

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 preponderent mediate de activarea căii transcripționale a factorului de tip nuclear 2 (derivat eritroid 2)

(Nrf2). S-a constatat că dimetil fumarat reglează ascendent expresia genelor antioxidante Nrf2-dependente la pacienți (de exemplu NAD(P)H dehidrogenaza, chinona 1; [NQO1]).

Efecte farmacodinamice

Efecte asupra sistemului imunitar

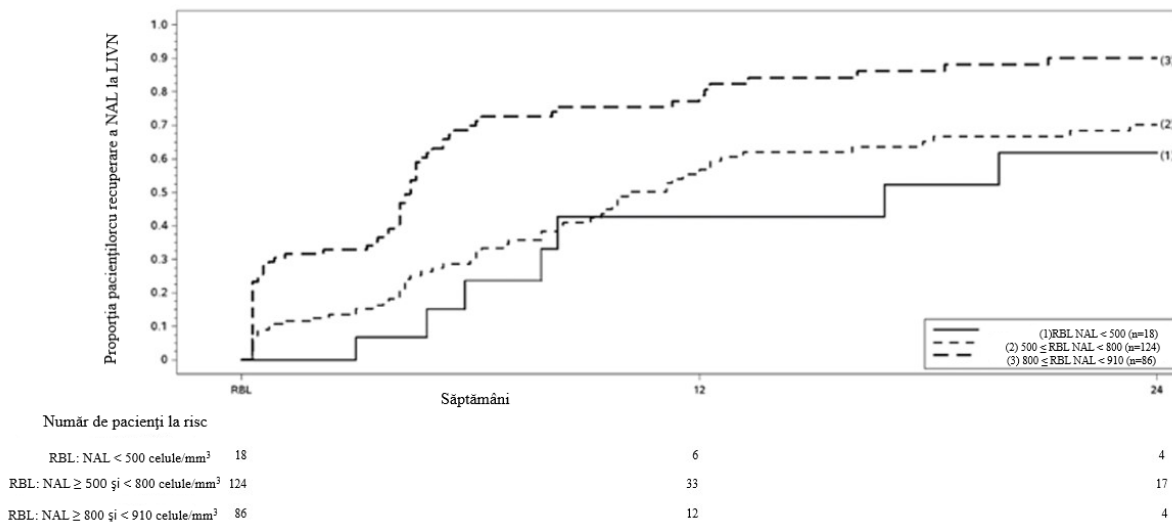
În cadrul studiilor preclinice și clinice, dimetil fumarat a demonstrat proprietăți antiinflamatorii și imunomodulatoare. În modelele preclinice, dimetil fumarat și monometil fumarat, principalul metabolit al dimetil fumarat, au redus semnificativ activarea celulelor imune și eliberarea consecutivă a citokinelor proinflamatorii, ca răspuns la stimuli inflamatori.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu psoriazis, dimetil fumarat a afectat fenotipurile limfocitare printr-o diminuare a profilului proinflamator al citokinelor (T_H1 , T_H17) și a favorizat producerea factorului antiinflamator (T_H2). Dimetil fumarat a demonstrat activitate terapeutică pe multiple modele de leziuni inflamatorii și neuroinflamatorii.

În studiile de fază 3 efectuate la pacienți cu SM (DEFINE, CONFIRM și ENDORSE), tratamentul cu dimetil fumarat a determinat scăderea numărului mediu de limfocite cu aproximativ 30% față de valoarea inițială în primul an, cu o stabilizare ulterioară. În aceste studii, pacienții care au întrerupt tratamentul cu dimetil fumarat cu un număr de limfocite sub limita inferioară a valorilor normale (LIVN, 910 celule/mm³) au fost monitorizați în ceea ce privește recuperarea numărului de limfocite la LIVN.

Figura 1 arată proporția de pacienți estimați a atinge LIVN fără limfopenie severă prelungită, pe baza metodei Kaplan-Meier. Valoarea de referință pentru recuperarea numărului de limfocite (*recovery baseline*, RBL) a fost definită drept ultima valoare NAL în timpul tratamentului înainte de întreruperea administrării dimetil fumarat. Proporția estimată de pacienți care se recuperează până la LIVN (NAL $\geq 0,9 \times 10^9/l$) în săptămânile 12 și 24 cu limfopenie ușoară, moderată sau severă la RBL este prezentată în tabelul 1, tabelul 2 și tabelul 3 cu intervalele de încredere 95% corespunzătoare. Eroarea standard a estimatorului Kaplan-Meier privind funcția de supraviețuire este calculată folosind formula Greenwood.

Figura 1: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți cu recuperare la ≥ 910 celule/mm³ LIVN față de valoarea de referință pentru recuperare (RBL)



Tabelul 2: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți estimați a atinge LIVN, limfopenie ușoară la valoarea de referință pentru recuperare (RBL), 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 pacienților care ating LIVN (Î 95%)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

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

Tabelul 3: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți estimați a atinge LIVN, limfopenie moderată la valoarea de referință pentru recuperare (RBL), 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 pacienților care ating LIVN (Î 95%)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

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

Tabelul 4: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți estimați a atinge LIVN, limfopenie severă la valoarea de referință pentru recuperare (RBL), 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 pacienților care ating LIVN (Î 95%)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

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

Eficacitatea și siguranța clinică

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

Eficacitatea (vezi tabelul 5 de mai jos) și siguranța au fost demonstrate la pacienți cu scoruri cuprinse între 0 și 5 (inclusiv) pe Scala de evaluare extinsă a dizabilității (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS), care au prezentat cel puțin 1 recădere în anul anterior randomizării sau care, în interval de 6 săptămâni înainte de randomizare, au fost supuși unei examinări cerebrale prin imagistică cu rezonanță magnetică (IRM) ce a indicat prezența a cel puțin a unei leziuni cu acumulare de gadolinu (Gd⁺).

Studiul CONFIRM a inclus un comparator de referință orb pentru evaluator (adică mascat pentru medicul din studiu/investigatorul care a evaluat răspunsul la tratamentul de studiu), reprezentat de glatiramer acetat.

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

În studiul CONFIRM, pacienții au prezentat următoarele valori mediane la momentul inițial: vârsta de 37 de ani, durata bolii de 6,0 ani, scorul EDSS 2,5. În plus, 17% dintre pacienți au avut un scor EDSS >3,5, 32% au

avut ≥ 2 recăderi în anul precedent și 30% au primit anterior alte tratamente aprobate pentru SM. În cohorta IRM, 45% dintre pacienții care au fost înrolați în studiu au prezentat leziuni Gd⁺ la momentul inițial (numărul mediu de leziuni Gd⁺ a fost 2,4).

Comparativ cu placebo, pacienții tratați cu dimetil fumarat au prezentat o reducere relevantă clinic și semnificativă statistic în ceea ce privește: criteriul principal de evaluare în studiul DEFINE, reprezentat de proporția pacienților cu recădere la 2 ani; și criteriul principal de evaluare din studiul CONFIRM, reprezentat de rata anualizată a recăderilor (RAR) la 2 ani.

Table 5 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
Criterii de evaluare clinică^a					
Număr de pacienți	408	410	363	359	350
Rata anualizată a recăderilor	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Raportul ratelor(ÎÎ 95%)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Proporția pacienților cu recăderi	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Raportul de risc(ÎÎ 95%)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Proporția pacienților cu progresie confirmată a dizabilității la 12 săptămâni	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Raportul de risc(ÎÎ 95%)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Proporția pacienților cu progresie confirmată a dizabilității la 24 săptămâni	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Raportul de risc(ÎÎ 95%)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Criterii de evaluare prin IRM^b					
Număr de pacienți	165	152	144	147	161
Numărul mediu (median) de leziuni T2 noi sau în proces recent 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 (ÎÎ 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 probabilităților (ÎÎ 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)**

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi	Placebo	Dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi	Glatiramer acetat
Raportul mediei leziunilor (Î 95%)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^a Toate analizele parametrilor clinici au fost de tipul intenție de tratament;

^b Analiza IRM a fost realizată asupra cohortei IRM

* valoare $p < 0,05$; ** valoare $p < 0,01$; *** valoare $p < 0,0001$; # nu este semnificativ din punct de vedere statistic

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

Pe parcursul studiului ENDORSE, peste jumătate din totalitatea pacienților tratați cu dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi nu au avut niciun episod de recădere. Pentru pacienții tratați în mod continuu de două ori pe zi în toate cele 3 studii, RAR ajustată a fost de 0,187 (Î 95%: 0,156, 0,224) în studiile DEFINE și CONFIRM și de 0,141 (Î 95%: 0,119, 0,167) în studiul ENDORSE. În cazul pacienților la care s-a administrat anterior placebo, RAR ajustată a scăzut de la 0,330 (Î 95%: 0,266, 0,408) în studiile DEFINE și CONFIRM la 0,149 (Î 95%: 0,116, 0,190) în studiul ENDORSE.

În studiul ENDORSE, majoritatea pacienților (>75%) nu au avut progresie confirmată a dizabilității (măsurată ca progresie susținută a dizabilității pe 6 luni). Rezultatele cumulate din cele trei studii au demonstrat că pacienții tratați cu dimetil fumarat au avut rate constante și scăzute de progresie confirmată a dizabilității, cu o ușoară creștere a scorurilor medii EDSS în cadrul studiului 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 evidențiate prin amplificare cu Gd. Pe parcursul celor 6 ani, numărul mediu anual ajustat de leziuni T2 noi sau noi în creștere și leziuni T1 noi a rămas scăzut.

Eficacitatea la pacienți cu nivel înalt de activitate a bolii:

În cadrul studiilor DEFINE și CONFIRM a fost observat un efect consecvent al tratamentului asupra recăderilor într-un subgrup de pacienți cu nivel înalt de activitate a bolii, în timp ce efectul asupra progresiei susținute a dizabilității la 3 luni nu a fost stabilit cu exactitate. Datorită designului studiilor, nivelul înalt de activitate a bolii a fost definit astfel:

- 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 studiul DEFINE; n=51 în studiul 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 studiul DEFINE; n=141 în studiul CONFIRM).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării dimetil fumarat la copii și adolescenți cu SMRR au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, deschis, controlat cu comparator activ (interferon beta-1a), cu grupuri paralele, derulat la pacienți cu SMRR și vârste cuprinse între 10 și sub 18 ani. O sută cincizeci de pacienți au fost randomizați la tratament cu dimetil fumarat (240 mg BID pe cale orală) sau cu interferon beta-1a (30 µg i.m.

o dată pe săptămână) timp de 96 săptămâni. Criteriul principal de evaluare a fost proporția pacienților fără leziuni T2-hiperintense noi sau în proces recent de mărire la examenul IRM cerebral din săptămâna 96. Principalul criteriu secundar de evaluare a fost numărul de leziuni T2-hiperintense noi sau în proces recent de mărire la examenul IRM cerebral din săptămâna 96. Sunt prezentate date statistice descriptive întrucât nu a fost preplanificată nicio ipoteză de confirmare pentru criteriul principal de evaluare.

Proporția de pacienți din cadrul populației ITT fără leziuni T2 noi sau în proces recent de mărire pe IRM la săptămâna 96 comparativ cu momentul inițial a fost de 12,8% în grupul tratat cu dimetil fumarat față de 2,8% în grupul tratat cu interferon beta-1a. Numărul mediu de leziuni T2 noi sau în proces recent 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 pentru dimetil fumarat și de 32,6 pentru interferon beta-1a.

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Dimetil fumarat administrat pe cale orală suferă un proces de hidroliză presistemică rapidă sub acțiunea esterazelor și este convertit la metabolitul său principal, monometil fumarat, care este, la rândul său, activ. Dimetil fumarat nu este cuantificabil în plasmă în urma administrării orale a dimetil fumarat. Prin urmare, toate analizele farmacocinetice cu privire la dimetil fumarat s-au efectuat folosind concentrațiile plasmatice ale monometil fumarat. Au fost obținute date farmacocinetice la subiecți cu scleroză multiplă și la voluntari sănătoși.

Absorbție

T_{max} pentru monometil fumarat este de 2 până la 2,5 ore. Întrucât capsulele gastrorezistente de dimetil fumarat conțin microcomprimate protejate printr-un film enteric, absorbția nu începe decât după evacuarea acestora din stomac (în general, în mai puțin de 1 oră).

În urma administrării dozei de 240 mg de două ori pe zi împreună cu alimente, valoarea mediană a concentrației maxime (C_{max}) a fost de 1,72 mg/l, iar expunerea totală conform ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a fost de 8,02 h.mg/l la subiecți cu scleroză multiplă. Per ansamblu, valorile C_{max} și ASC au crescut aproximativ proporțional cu doza în intervalul dozelor studiate (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, în cadrul unui regim de administrare de trei ori pe zi. Aceasta a condus la o acumulare minimală a expunerii, generând o creștere a valorii mediane a C_{max} de 12% comparativ cu administrarea de două ori pe zi (1,72 mg/l pentru regimul cu administrare de două ori pe zi, comparativ cu 1,93 mg/l pentru regimul cu administrare de trei ori pe zi), fără implicații din punct de vedere al siguranței.

Alimentele nu au un efect clinic semnificativ asupra expunerii la dimetil fumarat. Cu toate acestea, dimetil fumarat trebuie administrat împreună cu alimente datorită unei mai bune tolerabilități în ceea ce privește hiperemia facială tranzitorie și evenimentele adverse gastrointestinale (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul de distribuție aparent în urma administrării pe cale orală a 240 mg de dimetil fumarat variază între 60 l și 90 l. Proporția legării 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 ubiquitare 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 de dimetil fumarat marcată ^{14}C a identificat glucoza ca metabolitul predominant în plasmă la om. Alți metaboliți circulanți au inclus acidul fumaric, acidul citric și monometil fumarat. Metabolizarea ulterioară a acidului fumaric are loc prin ciclul acidului tricarboxilic, principala cale de eliminare fiind reprezentată de CO_2 expirat.

Eliminare

CO_2 expirat reprezintă principala cale de eliminare a dimetil fumarat, pe această cale eliminându-se aproximativ 60% din doză. Calea renală și fecală reprezintă căi secundare de eliminare, cu eliminarea a 15,5% și, respectiv, 0,9% din doză.

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

Liniaritate

Expunerea la dimetil fumarat crește aproximativ proporțional cu doza, în condițiile administrării de doze unice și multiple din intervalul dozelor studiate, de 120 mg până la 360 mg.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Conform rezultatelor analizei de varianță (ANOVA), greutatea corporală reprezintă principala covariabilă pentru expunere (măsurată prin $C_{\max}$ și ASC) la subiecții cu SMRR, dar nu a afectat parametrii de siguranță și eficacitate evaluați în cadrul studiilor clinice.

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

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 s-a efectuat o evaluare a farmacocineticii la persoanele cu insuficiență renală.

Insuficiența hepatică

Întrucât dimetil fumarat și monometil fumarat sunt metabolizați de esteraze, fără implicarea sistemului CYP450, nu s-a efectuat o evaluare a farmacocineticii la persoanele cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Mutageneză

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

Carcinogeneză

S-au efectuat studii de carcinogeneză cu dimetil fumarat pe o perioadă de până la 2 ani la șobolan și șoarece. Dimetil fumarat a fost administrat oral în doze de 25, 75, 200 și 400 mg/kg și zi la șoarece și în doze de 25, 50, 100, și 150 mg/kg și zi la șobolan.

La șoarece, incidența carcinomului tubular renal a fost crescută la doza de 75 mg/kg/zi, la o expunere (ASC) echivalentă cu cea determinată 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 și zi, la o expunere de aproximativ 2 ori mai mare decât cea cu doza recomandată la om. Nu se cunoaște relevanța acestor constatări 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 determinată de doza recomandată la om, iar la șobolan în condițiile unei expuneri mai mici decât cea cu doza recomandată la om (pe baza ASC). Prestomacul de la rozătoare nu are echivalent în anatomia umană.

Toxicologie

Au fost efectuate studii non-clinice la rozătoare, iepure și maimuță cu dimetil fumarat suspensie (dimetil fumarat în hidroxipropil metilceluloză 0,8%), administrat prin gavaj oral. Studiul de administrare pe termen lung la câine a fost efectuat prin administrare orală de dimetil fumarat capsule.

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

La nivelul testiculelor, a fost observată degenerarea epiteliului seminifer la șobolan și câine. Acest aspect a fost observat, în cazul șobolanilor, la administrarea unei doze aproximativ egală cu cea recomandată și în cazul câinilor, a unei doze de 3 ori mai mare decât cea recomandată (pe baza ASC). Nu se cunoaște relevanța acestor constatări pentru om.

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

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Administrarea orală de dimetil fumarat la șobolanii masculi, în doze de 75, 250 și 375 mg/kg și zi, anterior și în timpul împerecherii, nu a avut efecte asupra fertilității masculine, până la cea mai înaltă doză testată (de cel puțin 2 ori mai mare decât doza recomandată, conform ASC). Administrarea orală de dimetil fumarat la șobolanii femele, în doze de 25, 100 și 250 mg/kg și zi, anterior și în timpul împerecherii, 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 înaltă doză testată (de 11 ori doza recomandată, conform ASC). Totuși, aceste modificări nu au afectat fertilitatea sau numărul de fete viabili produși.

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

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

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

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

Toxicitatea la animalele tinere

Două studii de toxicitate la șobolani tineri cu administrare orală zilnică de dimetil fumarat din ziua postnatală (ZPN) 28 până la ZPN 90 - 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 doză de 140 mg/kg și zi (aproximativ de 4,6 ori mai mare decât doza recomandată la om, conform datelor ASC limitate la copii și adolescenți). În mod similar, nu au fost observate efecte asupra organelor reproducătoare și anexe până la cea mai mare doză de dimetil fumarat de 375 mg/kg și 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 diroximel fumarat, un alt ester al acidului fumaric care este metabolizat *in vivo* la 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 posibil să existe o relație între efectele asupra oaselor și scăderea greutateii corporale, dar nu poate fi exclusă posibilitatea unui efect direct. Constatările la nivel osos 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 (E 460)

Crospovidonă

Talc (E 553b)

Povidonă K30 (E 1201)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551)

Stearat de magneziu (E 470b)

Trietilcitrat

Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1)

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)
Triacetină

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Albastru Strălucitor FC (E 133)
Oxid galben de fer (E 172)

Inscripționare capsulă (cerneală neagră)

Shellac
Hidroxid de potasiu
Propilenglicol (E 1520)
Oxid negru de fer (E 172)
Soluție concentrată de amoniac

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 temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de culoare alb de 200 ml din PEÎD cu capac din PP/PEÎD cu sigiliu și recipient cu desicant cu silicagel, care conține 100 capsule gastrorezistente.

Blistere din OPA-Al-PVC/Al sau blistere din OPA-Al-PVC/Al doze unitare

Tigitrax 120 mg capsule gastrorezistente

Mărimi de ambalaj:
14 capsule gastrorezistente (blistere)
14 X 1 capsule gastrorezistente (blistere perforate pentru doză unitară)
100 capsule gastrorezistente (flacon)

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

Tigitrax 240 mg capsule gastrorezistente

Mărimi de ambalaj:
56 capsule gastrorezistente (blistere)
56 X 1 capsule gastrorezistente (blistere perforate pentru doză unitară)
168 capsule gastrorezistente (blistere)
168 X 1 capsule gastrorezistente (blistere perforate pentru doză unitară)
100 capsule gastrorezistente (flacon)

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

Adalvo Limited
Malta Life Sciences Park Building 1 Level 4
Sir Temi Zammit Buildings
San Gwann SGN 3000
Malta

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

<Tigitrax 120 mg capsule gastrorezistente>
15789/2024/01-02-03

<Tigitrax 240 mg capsule gastrorezistente>
15790/2024/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2025