

fumarato de dimetila

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.

Cápsulas de liberação retardada

120 mg e 240 mg

Bula Profissional

COMERCIAL

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

fumarato de dimetila

Cápsula dura de liberação retardada
120 mg e 240 mg
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

fumarato de dimetila 120 mg: Cada embalagem contém 14 cápsulas de liberação retardada.

fumarato de dimetila 240 mg: Cada embalagem contém 56 cápsulas de liberação retardada.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 13 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de fumarato de dimetila 120 mg contém:

fumarato de dimetila 120 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, povidona, talco, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metila, laurilsulfato de sódio, citrato de trietila, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, polissorbato 80, água purificada, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e azul brilhante.

Cada cápsula de fumarato de dimetila 240 mg contém:

fumarato de dimetila 240 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, povidona, talco, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metila, laurilsulfato de sódio, citrato de trietila, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, polissorbato 80, água purificada, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e azul brilhante.

- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fumarato de dimetila é indicado no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais com esclerose múltipla recorrente-remitente (RRMS) (ver item 2. Resultados de Eficácia para informações importantes sobre as populações para as quais a eficácia foi estabelecida).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dois estudos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, com duração de dois anos [DEFINE com 1234 pacientes e CONFIRM com 1417 pacientes] com pacientes portadores de esclerose múltipla recorrente-remitente (RRMS) foram realizados. Pacientes com formas progressivas de esclerose múltipla não foram incluídos nesses estudos. A eficácia (ver tabela abaixo) e segurança foram demonstradas em pacientes com pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) entre 0 e 5 inclusive, que tiveram pelo menos 1 surto durante o ano anterior à randomização, ou que, dentro de 6 semanas de randomização, a imagem de ressonância magnética (RMN) do cérebro demonstrou pelo menos uma lesão realçada por gadolínio (Gd+). O Estudo CONFIRM contou com avaliador-cego (o médico investigador que analisa a resposta do estudo não tinha informação sobre o grupo de tratamento correspondente aos pacientes), utilizando acetato de glatirâmer como comparador.

Os surtos foram definidos como sintomas neurológicos novos ou recorrentes, na ausência de febre ou infecção, durante no mínimo 24 horas e acompanhados por novos achados objetivos no exame neurológico após o exame de um neurologista avaliador-cego.

No Estudo DEFINE, os pacientes possuíam as seguintes características medianas basais: 39 anos de idade, 7 anos de duração da doença, pontuação EDSS de 2,0. Além disso, 16% dos pacientes tinham uma pontuação EDSS >3,5, 28% tinham ≥2 surtos no ano anterior e 42% tinham recebido outros tratamentos prévios aprovados para EM. No grupo de RMN, 36% dos pacientes que entraram no estudo apresentavam lesões Gd+ no início (número médio de lesões Gd+ 1,4).

No Estudo CONFIRM, os pacientes possuíam as seguintes características medianas basais: 37 anos de idade, 6 anos de duração da doença, pontuação EDSS de 2,5. Além disso, 17% dos pacientes tinham uma pontuação EDSS >3,5, 32% tinham ≥ 2 surtos no ano anterior e 30% tinham recebido outros tratamentos prévios aprovados para EM. No grupo de RMN, 45% dos pacientes que entraram no estudo apresentavam lesões Gd+ no início (número médio de lesões Gd+ 2,4).

Em comparação ao placebo, os pacientes tratados com fumarato de dimetila tiveram uma redução clinicamente importante e estatisticamente significativa no: desfecho primário do Estudo DEFINE, na proporção de pacientes com surtos em 2 anos; e no desfecho primário no Estudo CONFIRM, com uma taxa anualizada de surtos em 2 anos.

Os resultados de eficácia são mostrados na tabela abaixo.

	(DEFINE)		(CONFIRM)		
	Placebo	Fumarato de dimetila 240 mg, duas vezes ao dia	Placebo	Fumarato de dimetila 240 mg, duas vezes ao dia	Acetato de glatirâmer
Parâmetros de avaliação Clínica^a					
Nº de pacientes	408	410	363	359	350
Taxa anualizada de surtos	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Taxa (95% IC)		0,47 (0,37; 0,61)	0,56 (0,42; 0,74)	0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Proporção de surto	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Risco relativo (95% IC)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Proporção com progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Risco relativo (95% IC)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,093 (0,63; 1,37)
Proporção com progressão confirmada da incapacidade em 24 semanas	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Risco relativo (95% IC)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Parâmetros de avaliação da Ressonância Magnética^b					
Nº de pacientes	165	152	144	147	161
Número médio (mediana) de novas lesões T2 ou aumento recente de lesões T2 ao longo de 2 anos	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Taxa média de lesão (95% IC)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Número médio (mediana) de lesões realçadas por gadolínio em 2 anos	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Razão de probabilidade (95% IC)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Número médio (mediana) de novas lesões hipointensas T1 ao longo de 2 anos	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Taxa média de lesão (95% IC)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aTodas as análises de parâmetros de avaliação clínica foram calculadas usando a população com intenção de tratar;

^bAnálises de Imagem de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) utilizaram as coortes que fizeram RMN sistematicamente durante o estudo.

*Valor de $P < 0,05$; ** valor de $P < 0,01$; ***valor de $P < 0,0001$; #não estatisticamente significativo

Um estudo aberto, não controlado, de duração de oito anos (ENDORSE) foi realizado com 1736 pacientes com RRMS elegíveis dos estudos pivotais (DEFINE e CONFIRM). O objetivo primário do estudo foi avaliar a segurança de Fumarato de dimetila a longo prazo em pacientes com RRMS. Dos 1736 pacientes, aproximadamente metade (909 pacientes, 52%) foram tratados por 6 anos ou mais. 501 pacientes foram tratados continuamente com Fumarato de dimetila 240 mg duas vezes ao dia em todos os 3 estudos e 249 pacientes que foram previamente tratados com placebo nos estudos DEFINE e CONFIRM receberam tratamento com 240 mg duas vezes ao dia no estudo ENDORSE. Os pacientes que receberam tratamento duas vezes ao dia continuamente foram tratados por até 12 anos.

Durante o estudo ENDORSE, mais da metade de todos os pacientes tratados com fumarato de dimetila 240 mg duas vezes ao dia não tiveram surto. Para pacientes tratados continuamente duas vezes ao dia em todos os 3 estudos, a taxa anualizada de surtos ajustada foi de 0,187 (IC 95%: 0,156, 0,224) nos estudos DEFINE e CONFIRM e 0,141 (IC 95%: 0,119, 0,167) no estudo ENDORSE. Para pacientes previamente tratados com placebo, a taxa anualizada de surtos ajustada diminuiu de 0,330 (IC 95%: 0,266, 0,408) nos estudos DEFINE e CONFIRM para 0,149 (IC 95%: 0,116, 0,190) no estudo ENDORSE.

No estudo ENDORSE, a maioria dos pacientes (> 75%) não teve progressão de incapacidade confirmada (medida como progressão de incapacidade sustentada por 6 meses). Os resultados agrupados dos três estudos demonstraram que os pacientes tratados com fumarato de dimetila tinham taxas consistentes e baixas de progressão da incapacidade confirmada, com um pequeno aumento nas pontuações médias de EDSS no ENDORSE. As avaliações de imagens de RMN (até o ano 6, incluindo 752 pacientes que haviam sido incluídos anteriormente na coorte de RMN dos estudos DEFINE e CONFIRM) mostraram que a maioria dos pacientes (aproximadamente 90%) não apresentava lesões realçadas por Gd. Ao longo dos 6 anos, o número anual médio ajustado de novas ou recém-aumentadas lesões T2 e novas lesões T1 permaneceu baixo.

Eficácia em pacientes com alta atividade da doença:

Nos estudos DEFINE e CONFIRM foi observado um efeito de tratamento consistente sobre os surtos em um subgrupo de pacientes com alta atividade da doença, embora o efeito sobre o tempo para a progressão sustentada da incapacidade aos 3 meses não tenha sido claramente estabelecido. Devido à concepção dos estudos, a alta atividade da doença foi definida da seguinte forma:

- Pacientes com 2, ou mais, surtos em um ano e com uma, ou mais, lesões realçadas por Gd na RMN do cérebro (n=42 em DEFINE, n=51 em CONFIRM) ou;
- Pacientes que não responderam a um ciclo de tratamento completo e adequado (pelo menos um ano de tratamento) de betainterferona, com pelo menos um surto no ano anterior durante o tratamento e pelo menos nove lesões T2 hiperintensas em RMN craniana ou pelo menos 1 lesão realçada por Gd, ou pacientes que tiveram uma taxa de surto inalterada ou aumentada em relação ao ano anterior, em comparação com os dois anos anteriores (n=177 em DEFINE, n=141 em CONFIRM).

População pediátrica

A segurança e eficácia de fumarato de dimetila em pacientes pediátricos com RRMS foi avaliado em um estudo randomizado, aberto, ativo-controlado (betainterferona 1a) de grupo paralelo, em pacientes com RRMS com idade entre 10 e 18 anos. Cento e cinquenta pacientes foram randomizados entre fumarato de dimetila (240 mg, oral, duas vezes ao dia) ou betainterferona 1a (30 µg, intramuscular, uma vez por semana) por 96 semanas. O objetivo primário era a proporção de pacientes livres de novas lesões ou lesões T2 hiperintensas recém-aumentadas, avaliada por RMN do cérebro na semana 96. O objetivo secundário principal foi o número de novas lesões ou lesões T2 hiperintensas recém-aumentadas em RMN do cérebro na semana 96. Estatísticas descritivas são apresentadas considerando que nenhuma hipótese confirmatória foi pré-planejada para o objetivo primário.

A proporção de pacientes na população com intenção de tratamento (ITT) sem nenhuma nova lesão ou lesão T2 hiperintensa recém-aumentada em RMN na semana 96 relativo à linha de base foi 12,8% para fumarato de dimetila *versus* 2,8% no grupo de betainterferona 1a. A média do número de novas lesões ou lesões T2 hiperintensas recém-aumentadas na semana 96, relativa à linha de base, ajustada para o número basal de lesões T2 e idade (população ITT excluindo pacientes sem medidas de RMN) foi 12,4 para fumarato de dimetila e 32,6 para betainterferona 1a.

A probabilidade de surto clínico foi 34% no grupo de fumarato de dimetila e 48% no grupo de betainterferona 1a ao final do período de 96 semanas do estudo aberto.

O perfil de segurança em pacientes pediátricos (com idade de 13 até menos de 18 anos) recebendo fumarato de dimetila foi qualitativamente consistente com o previamente observado em pacientes adultos (ver item 9. Reações Adversas).

Referências:

1. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1098-107.
2. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1087-97.
3. Alroughani R. et al. Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS). *Pediatric Neurology* 83 (2018) 19–24.
4. Alroughani R, Huppke P, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Blaschek A, Valis M, Aaen G, Pultz J, Peng X and Beynon V. Delayed-Release Dimethyl Fumarate Safety and Efficacy in Pediatric Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front. Neurol*. 2021; 11:606418.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O mecanismo pelo qual fumarato de dimetila exerce efeito terapêutico na Esclerose Múltipla não é totalmente compreendido. Estudos pré-clínicos indicam que a resposta farmacodinâmica de fumarato de dimetila parece ser mediada principalmente por meio da ativação do fator nuclear (eritróide-derivado 2)-tipo 2 (Nrf2) da via de transcrição. O fumarato de dimetila demonstrou regular positivamente os genes antioxidantes dependentes de Nrf2 nos pacientes (por exemplo: NAD(P)H desidrogenase, quinona 1; [NQO1]).

Efeitos farmacodinâmicos

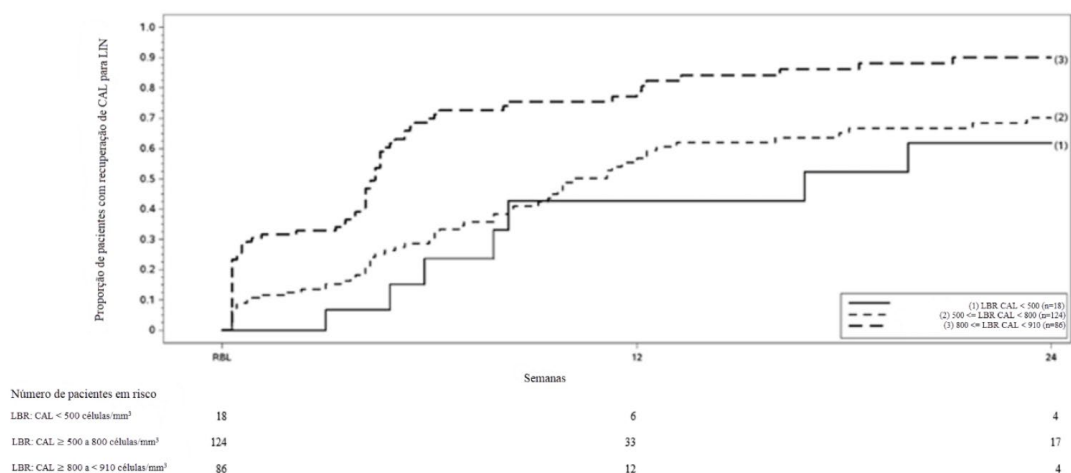
- Efeitos no sistema imunológico

Em estudos pré-clínicos e clínicos, fumarato de dimetila demonstrou propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. O fumarato de dimetila e o fumarato de monometila, o principal metabólito do fumarato de dimetila, reduziram significativamente a ativação de células imunes e, subsequentemente, a liberação de citocinas pró-inflamatórias em resposta a estímulos inflamatórios em modelos pré-clínicos. Em estudos clínicos de pacientes com psoríase, fumarato de dimetila afetou fenótipos linfocitários através de uma regulação negativa de perfis de citocinas pró-inflamatórias (TH1, TH17) e induziu no sentido da produção anti-inflamatória (TH2). O fumarato de dimetila demonstrou atividade terapêutica em vários modelos de lesão inflamatória e neuroinflamatória. Em estudos de Fase 3 (DEFINE, CONFIRM e ENDORSE), após o tratamento com fumarato de dimetila, a contagem média de linfócitos diminuiu, em média, cerca de 30% do seu valor de linha de base durante o primeiro ano, atingindo um patamar subsequente.

Nesses estudos os pacientes que descontinuaram a terapia com Fumarato de dimetila com contagens de linfócitos abaixo do limite inferior do normal (LIN, 910 células/mm³) foram monitorados quanto à recuperação das contagens de linfócitos para o LIN.

A Figura 1 mostra a proporção de pacientes estimada a atingir o LIN com base no método de Kaplan-Meier sem linfopenia severa prolongada. A linha de base de recuperação (LBR) foi definida como a última contagem absoluta de linfócitos (CAL) antes da descontinuação de fumarato de dimetila. A proporção estimada de pacientes em recuperação para LIN (CAL $\geq 0,9 \times 10^9/L$) na Semana 12 e Semana 24, que tiveram linfopenia leve, moderada ou severa na LBR é apresentada na Tabela 1, Tabela 2 e Tabela 3 com intervalos de confiança pontuais de 95%. O erro padrão do estimador de Kaplan-Meier da função de sobrevivência é calculado usando a fórmula de Greenwood.

Figura 1: Método de Kaplan-Meier; Proporção de Pacientes com Recuperação para ≥ 910 células/mm³ LIN da Linha de Base de Recuperação (LBR)



Nota: 500 células/mm³, 800 células/mm³, 910 células/mm³ correspondem a 0.5 x 10⁹/L, 0.8 x 10⁹/L e 0.9 x 10⁹/L respectivamente.

Tabela 1: Método de Kaplan-Meier; Proporção de pacientes estimados a atingir LIN, com linfopenia leve na linha de base de recuperação (LBR), excluindo pacientes com linfopenia severa prolongada

Número de pacientes com linfopenia leve ^a em risco	Linha de base N=86	Semana 12 N=12	Semana 24 N=4
Proporção de alcance ao LIN (IC 95%)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Pacientes com CAL < 910 e ≥ 800 células/mm³ na LBR, excluindo pacientes com linfopenia severa prolongada.

Tabela 2: Método de Kaplan-Meier; Proporção de pacientes estimados a atingir LIN, com linfopenia moderada na linha de base de recuperação (LBR), excluindo pacientes com linfopenia severa prolongada

Número de pacientes com linfopenia moderada ^a em risco	Linha de base N=124	Semana 12 N=33	Semana 24 N=17
Proporção de alcance ao LIN (IC 95%)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Pacientes com CAL < 800 e ≥ 500 células/mm³ na LBR, excluindo pacientes com linfopenia severa prolongada.

Tabela 3: Método de Kaplan-Meier; Proporção de pacientes estimados para atingir LIN, com linfopenia severa na linha de base de recuperação (LBR), excluindo pacientes com linfopenia severa prolongada

Número de pacientes com linfopenia severa em risco	Linha de base N=124	Semana 12 N=33	Semana 24 N=17
Proporção de alcance ao LIN (IC 95%)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Pacientes com CAL < 500 células/mm³ na LBR, excluindo pacientes com linfopenia severa prolongada.

- Efeitos no sistema cardiovascular

Doses únicas de 240 mg ou 360 mg de fumarato de dimetila não tiveram nenhum efeito no intervalo QTc quando comparado ao placebo em um estudo QTc.

Propriedades Farmacocinéticas:

Fumarato de dimetila administrado por via oral sofre rápida hidrólise pré-sistêmica por estearases e é convertido ao seu metabólito principal, fumarato de monometila, que também é ativo. O fumarato de dimetila não é quantificável no plasma após administração oral de fumarato de dimetila. Portanto, todas as análises farmacocinéticas relacionadas com fumarato de dimetila foram realizadas com concentrações plasmáticas de fumarato de monometila. Os dados farmacocinéticos foram obtidos em indivíduos com Esclerose Múltipla e em voluntários saudáveis.

- Absorção

O T_{max} de fumarato de monometila é de 2 a 2,5 horas. Como as cápsulas rígidas gastroresistentes de fumarato de dimetila contêm microcomprimidos que estão protegidos por um revestimento entérico, a absorção não começa até a sua saída do estômago (geralmente em menos de 1 hora). Após uma administração de 240 mg duas vezes ao dia, com alimentos, o pico mediano (C_{max}) foi de 1,72 mg/L e a exposição geral (AUC) foi de 8,02 h.mg/L em indivíduos com Esclerose Múltipla. Em geral, C_{max} e AUC aumentaram de forma aproximadamente proporcional à dose no intervalo de doses estudado (120 mg a 360 mg). Em pacientes com esclerose múltipla, duas doses de 240 mg foram administradas com 4 horas de intervalo, como parte de um regime posológico de três vezes por dia. Isso resultou em um acúmulo mínimo de exposição, produzindo um aumento da mediana da C_{max} de 12% em comparação com a dose duas vezes ao dia (1,72 mg/L para duas vezes por dia em comparação com 1,93 mg/L por três vezes ao dia), sem implicações de segurança.

Os alimentos não têm um efeito clinicamente significativo na exposição ao fumarato de dimetila. Entretanto, fumarato de dimetila deve ser ingerido com alimentos devido à melhora da tolerabilidade em relação ao rubor e demais eventos adversos gastrointestinais (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

- Distribuição

Após a administração oral de 240 mg de fumarato de dimetila, o volume aparente de distribuição varia entre 60 L e 90 L. A ligação de fumarato de monometila às proteínas plasmáticas humanas geralmente varia entre 27% e 40%.

- Biotransformação

Em seres humanos, o fumarato de dimetila é extensivamente metabolizado com menos de 0,1% da dose administrada excretada sob a forma de fumarato de dimetila inalterado na urina. Inicialmente é metabolizado por estearases, que são ubíquas no trato gastrointestinal, sangue e tecidos, antes de atingir a circulação sistêmica. Ocorre metabolização adicional por meio do ciclo do ácido tricarboxílico, sem envolvimento do sistema citocromo P450 (CYP). Um estudo de dose única de 240 mg de fumarato de dimetila marcado com ¹⁴C identificou a glicose como o metabólito predominante no plasma humano. Outros metabólitos circulantes incluíram ácido fumárico, ácido cítrico e fumarato de monometila. O metabolismo de ácido fumárico ocorre através do ciclo do ácido tricarboxílico, com a exalação de CO₂ atuando como principal via de eliminação.

- Eliminação

A exalação de CO₂ é a principal via de eliminação de fumarato de dimetila, correspondendo a 60% da dose. As eliminações renal e fecal são vias secundárias de eliminação, e correspondem a 15,5% e 0,9% da dose, respectivamente.

A meia-vida terminal de fumarato de monometila é curta (aproximadamente 1 hora) e, na maioria dos indivíduos, não se observa a presença de fumarato de monometila circulante às 24 horas. O acúmulo do fármaco inalterado ou de fumarato de monometila não ocorre com doses múltiplas de fumarato de dimetila em regime terapêutico.

- Linearidade

A exposição de fumarato de dimetila aumenta de forma aproximadamente proporcional à dose com doses únicas e múltiplas dentro do intervalo de dose estudado de 120 mg a 360 mg.

- Farmacocinética em grupos especiais de pacientes

Com base nos resultados da análise de variância (ANOVA), o peso corporal é a principal covariável da exposição (por C_{max} e AUC) em pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente (RRMS), mas não afetou os resultados de segurança e eficácia avaliados em estudos clínicos.

Sexo e idade não tiveram impacto clinicamente significativos na farmacocinética de fumarato de dimetila. A farmacocinética em pacientes com 65 anos ou mais não foi estudada.

- Insuficiência renal

Uma vez que a via renal é uma rota secundária de eliminação de fumarato de dimetila correspondente a menos que 16% da dose administrada, a avaliação da farmacocinética em pacientes com insuficiência renal não foi conduzida.

- Insuficiência hepática

Uma vez que o fumarato de dimetila e o fumarato de monometila são metabolizados por esterases, sem o envolvimento do sistema citocromo P450 (CYP450), a avaliação da farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática não foi realizada.

- População pediátrica

O perfil de farmacocinética de fumarato de dimetila 240 mg, duas vezes ao dia, foi avaliado em um pequeno estudo aberto, não controlado, em pacientes com RRMS com idade de 13 a 17 anos (n=21). A farmacocinética de fumarato de dimetila nestes pacientes adolescentes foi consistente com o que foi previamente observado em pacientes adultos (C_{max}: 2,00 ± 1,29 mg/l; AUC_{0-12hr}: 3,62 ± 1,16 h.mg/l, que corresponde a um AUC total diário de 7,24 h/mg/l).

Dados de segurança pré-clínica:

As reações adversas descritas nas seções abaixo de Toxicologia e Toxicidade reprodutiva não foram observadas em estudos clínicos, mas foram observadas em animais em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica.

- Genotoxicidade

O fumarato de dimetila e fumarato de monometila deram resultados negativos numa bateria de ensaios in vitro (Ames, aberração cromossômica em células de mamíferos). O fumarato de dimetila forneceu resultados negativos no ensaio do micronúcleo in vivo em ratos.

- Carcinogênese

Os estudos de carcinogenicidade de fumarato de dimetila foram realizados por um período até 2 anos em camundongos e em ratos. O fumarato de dimetila foi administrado oralmente em doses de 25, 75, 200 e 400 mg/kg/dia em camundongos, e em doses de 25, 50, 100 e 150 mg/kg/dia em ratos. Em camundongos, a incidência do carcinoma tubular renal aumentou aos 75 mg/kg/dia, em uma exposição equivalente (AUC) à dose recomendada em humanos. Em ratos, a incidência do carcinoma tubular renal aumentou aos 100 mg/kg/dia, numa exposição aproximadamente 3 vezes superior à dose recomendada em humanos. Desconhece-se a relevância destes resultados para o risco humano.

A incidência do papiloma de células escamosas e o carcinoma não glandular do estômago (rúmen) aumentou em uma exposição equivalente à da dose recomendada nos humanos em camundongos e em uma exposição abaixo da dose recomendada nos humanos em ratos (com base na AUC). O rúmen em roedores não tem uma região anatômica equivalente humana.

- Toxicologia

Foram realizados estudos não clínicos em roedores, coelhos e macacos com uma suspensão de fumarato de dimetila (fumarato de dimetila em 0,8% de hidroxipropilmetilcelulose) administrada por tubo oral. O estudo crônico em cães foi realizado com uma administração oral da cápsula de fumarato de dimetila.

Foram observadas alterações renais após administração oral repetida de fumarato de dimetila em camundongos, ratos, cães e macacos. A regeneração epitelial dos túbulos renais, sugestiva de lesão, foi observada em todas as espécies. Observou-se hiperplasia tubular renal em ratos com um regime posológico para toda a vida (estudo de 2 anos). Em cães que receberam doses orais diárias de fumarato de dimetila por 11 meses, a margem calculada para atrofia cortical foi observada em 3 vezes a dose recomendada baseada no AUC. Em macacos que receberam doses orais diárias de fumarato de dimetila por 12 meses, foi observada necrose de célula única em 2 vezes a dose recomendada baseada na AUC. Fibrose intersticial e atrofia cortical foram observadas em 6 vezes a dose recomendada baseada na AUC. A relevância destes resultados para os humanos não é conhecida.

Nos testes, foi observada degeneração do epitélio seminífero em ratos e cães. Os resultados foram observados com aproximadamente a dose recomendada em ratos e 3 vezes a dose recomendada em cães (com base na AUC). A relevância destes resultados para humanos é desconhecida.

Os resultados relativos ao rúmen de camundongos e ratos consistiram em hiperplasia e hiperqueratose do epitélio escamoso, inflamação, e papiloma e carcinoma das células escamosas nos estudos de 3 meses ou de maior duração. O rúmen de camundongos e ratos não tem um equivalente humano.

- Toxicidade para reprodução e desenvolvimento

A administração oral de fumarato de dimetila em ratos machos com 75, 250 e 375 mg/kg/dia, antes e durante o acasalamento, não teve efeitos na fertilidade masculina até a dose mais elevada testada (pelo menos 2 vezes a dose recomendada, baseada na AUC). A administração oral de fumarato de dimetila em ratas fêmeas com 25, 100 e 250 mg/kg/dia, antes e durante o acasalamento, e continuando até ao Dia 7 da gestação, induziu a redução do número de estágios do ciclo estral durante 14 dias e aumentou o número de animais com diestro prolongado nas doses testadas mais elevadas (11 vezes a dose recomendada com base na AUC). Contudo, estas alterações não afetaram a fertilidade ou o número de fetos viáveis produzidos.

Demonstrou-se que o fumarato de dimetila atravessa a membrana placentária atingindo o sangue fetal nos ratos e coelhos, com proporções de concentrações plasmáticas no feto e maternas de 0,48 a 0,64 e 0,1, respectivamente. Não se observaram malformações em qualquer dose de fumarato de dimetila em ratos ou coelhos. A administração de doses orais de 25, 100 e 250 mg/kg/dia de fumarato de dimetila em ratas fêmeas grávidas, durante o período de organogênese, resultou em efeitos adversos maternos com 4 vezes a dose recomendada com base na AUC, e em baixo peso fetal e em atraso da ossificação (metatarsos e falanges dos membros posteriores) com 11 vezes a dose recomendada com base na AUC. O peso fetal baixo e o atraso na ossificação foram considerados secundários à toxicidade materna (peso corporal e consumo alimentar reduzido).

A administração oral de 25, 75 e 150 mg/kg/dia de fumarato de dimetila em coelhos fêmea grávidas durante a organogênese não tiveram qualquer efeito sobre o desenvolvimento embriofetal, resultaram numa diminuição do peso corporal materno com 7 vezes a dose recomendada e no aumento de aborto com 16 vezes a dose recomendada com base na AUC.

A administração oral de 25, 100 e 250 mg/kg/dia de fumarato de dimetila em ratos durante a gravidez e aleitamento resultaram numa diminuição dos pesos corporais das crias F1, e em atrasos na maturação sexual em machos F1 com 11 vezes a dose recomendada com base na AUC. Não ocorreram efeitos sobre a fertilidade nas crias F1. O menor peso corporal das crias foi considerado secundário à toxicidade materna.

- Toxicidade em ratos jovens

Dois estudos de toxicidade em ratos jovens com administração oral diária de fumarato de dimetila do dia pós-natal (PND) 28 até PND 90 a 93 (equivalente a aproximadamente 3 a mais anos em humanos) revelaram toxicidade de órgão-alvo similares nos rins e estômago, conforme observado em animais adultos. No primeiro estudo, o fumarato de dimetila não afetou o desenvolvimento, comportamento neural ou fertilidade masculina e feminina até a dose mais alta de 140 mg/kg/dia (aproximadamente 4,6 vezes a dose recomendada para humanos baseado nos dados limitados de AUC em pacientes pediátricos). Da mesma forma, nenhum efeito na reprodutividade masculina e nos órgãos acessórios foi observado no segundo estudo com ratos machos juvenis recebendo até a dose mais alta de 375 g/kg/dia de fumarato de dimetila (cerca de 15 vezes a AUC suposta para a dose pediátrica recomendada). Entretanto, foi evidente a diminuição de conteúdo mineral ósseo e densidade do fêmur e da vértebra lombar em ratos jovens. Alterações na densitometria óssea também foram observadas em ratos jovens após a administração oral de fumarato de diroximel, outro éster fumárico que é metabolizado para o mesmo metabólito ativo in vivo, fumarato de monometila. O NOAEL para as alterações de densitometria em ratos juvenis é aproximadamente 1,5 vezes a AUC provável na dose pediátrica recomendada. Uma relação entre os efeitos ósseos e baixo peso corpóreo é possível, mas o envolvimento de um efeito direto não pode ser descartado. Os achados ósseos são de relevância limitada para pacientes adultos. A relevância para pacientes pediátricos é desconhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fumarato de dimetila é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao fumarato de dimetila ou a qualquer outro componente da fórmula.

Fumarato de dimetila é contraindicado para pacientes com Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) suspeita ou confirmada.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Testes laboratoriais/sanguíneos:

Função renal

Alterações em testes laboratoriais renais foram observadas em ensaios clínicos em pacientes com fumarato de dimetila (ver item 9. Reações Adversas). As implicações clínicas destas alterações são desconhecidas. Recomenda-se a avaliação da função renal (por exemplo, creatinina, ureia plasmática e urinálise) antes do início do tratamento, após 3 e 6 meses de tratamento, a cada 6 a 12 meses posteriormente e conforme indicado clinicamente.

Função hepática

Lesão hepática induzida por medicamento, incluindo o aumento das enzimas hepáticas (≥ 3 limite superior normal (LSN)) e elevação dos níveis totais de bilirrubina (≥ 2 LSN), podem ser consequências do tratamento com fumarato de dimetila. O tempo de início pode ser imediato, dentro de semanas ou tardio. A resolução dos eventos adversos tem sido observada após a descontinuação do tratamento. A avaliação de transaminases séricas (por exemplo, TGP e TGO) e níveis totais de bilirrubina é recomendada antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento, conforme clinicamente indicado.

Linfócitos

Pacientes em tratamento com fumarato de dimetila podem desenvolver linfopenia (ver item 9. Reações Adversas). Antes de iniciar o tratamento com fumarato de dimetila, um hemograma completo atual, incluindo contagem de linfócitos, deve ser realizado.

Se a contagem de linfócitos estiver abaixo da faixa de normalidade, uma avaliação completa das possíveis causas deve ser concluída antes do início do tratamento com fumarato de dimetila. Fumarato de dimetila não foi estudado em pacientes com baixa contagem de linfócitos pré-existente e deve ser usado com precaução nesses pacientes. O tratamento com fumarato de dimetila não deve ser iniciado em pacientes com linfopenia severa (contagem de linfócitos $<0,5 \times 10^9/L$).

Após iniciar o tratamento, devem ser realizados hemogramas completos, incluindo contagem de linfócitos, a cada 3 meses.

Recomenda-se atenção reforçada em pacientes com linfopenia, devido ao aumento do risco para desenvolver Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), conforme casos listados a seguir:

- O tratamento com Fumarato de dimetila, deve ser descontinuado em pacientes com linfopenia severa prolongada (contagens de linfócitos $<0,5 \times 10^9/L$) persistente por mais de 6 meses. Em pacientes com reduções moderadas na contagem absoluta de linfócitos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $< 0,8 \times 10^9/L$, persistentes por mais de seis meses, a relação benefício/risco do tratamento com fumarato de dimetila deve ser reavaliada.
- Em pacientes com contagem de linfócito abaixo do limite inferior do normal (LIN), conforme definido pelo intervalo de referência do laboratório local, é recomendado monitoramento regular da contagem absoluta de linfócitos. Fatores adicionais que possam aumentar ainda mais o risco individual de LMP devem ser considerados (ver seção de LMP abaixo).

As contagens de linfócitos devem ser acompanhadas até sua recuperação (ver item 3. Características farmacológicas). Após a recuperação e em caso de ausência de tratamentos alternativos, a decisão de interromper ou continuar o tratamento com fumarato de dimetila deve ser baseado na avaliação clínica.

Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Antes de iniciar o tratamento com fumarato de dimetila, um exame recente de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) deve estar disponível (resultado dentro dos últimos 3 meses) para referência. A necessidade de imagens de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) deve ser avaliada de acordo com recomendações nacionais e locais. As imagens de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) podem ser consideradas como parte do acompanhamento reforçado dos pacientes com maior risco de

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). Em caso de suspeita de LMP, a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) deve ser realizada imediatamente para auxiliar no diagnóstico.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

Casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) foram reportados em pacientes tratados com fumarato de dimetila (ver seção 9. Reações Adversas). LMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus John-Cunningham (JCV), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave.

Casos de LMP ocorreram no contexto de linfopenia (contagem abaixo do limite inferior do normal - LIN) com fumarato de dimetila, assim como com outros produtos que contêm fumaratos. Linfopenia moderada prolongada à severa parece aumentar o risco de LMP em pacientes tratados com fumarato de dimetila, adicionalmente, o risco em pacientes com linfopenia leve não pode ser excluído.

Fatores adicionais que podem contribuir para aumentar o risco de desenvolvimento de LMP no contexto de linfopenia são:

- Duração do tratamento com fumarato de dimetila. Casos de LMP ocorreram após aproximadamente 1 a 5 anos de tratamento, embora a relação exata com a duração do tratamento seja desconhecida;
- Diminuições acentuadas na contagem de células T CD4+ e, especialmente, de células T CD8+, que são importantes para a defesa imunológica (ver item 9. Reações Adversas), e,
- Tratamento anterior com imunossuppressores e imunomoduladores (ver abaixo).

Os médicos devem avaliar seus pacientes para determinar se os sintomas são indicativos de disfunção neurológica e, caso positivo, se esses sintomas são típicos de EM ou possivelmente sugestivos de LMP.

Ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LMP, o tratamento com fumarato de dimetila deve ser suspenso, e avaliações diagnósticas apropriadas devem ser realizadas, incluindo determinação do DNA do JCV no líquido cefalorraquidiano (LCR) por metodologia de reação em cadeia da polimerase (PCR). Os sintomas de LMP podem ser similares aos de um surto de EM. Os sintomas típicos associados com LMP são diversos, progredindo ao longo de dias a semanas, e incluem fraqueza progressiva de um lado do corpo ou redução na coordenação dos membros, distúrbios na visão e mudanças no pensamento, memória e orientação, levando à confusão e mudanças de personalidade. Os médicos devem ficar alertas principalmente aos sintomas sugestivos de LMP que o paciente pode não notar. Os pacientes devem ser orientados a informar parceiros ou cuidadores sobre o tratamento, uma vez que estes podem notar sintomas que o paciente não esteja ciente.

A LMP pode ocorrer somente na presença de infecção pelo JCV. Deve-se levar em consideração que a influência da linfopenia na precisão do teste de anticorpos anti-JCV no soro não foi estudada em pacientes tratados com fumarato de dimetila. Deve-se observar também que o teste de anticorpo anti-JCV negativo (na presença de uma contagem normal de linfócitos) não exclui a possibilidade de infecção subsequente pelo vírus JC.

Se um paciente desenvolver LMP, o tratamento com fumarato de dimetila deve ser permanentemente descontinuado.

Tratamento anterior com imunossuppressores ou imunomoduladores

Não foram realizados estudos avaliando a eficácia e segurança de fumarato de dimetila em pacientes que alternaram o uso a partir de outras terapias modificadoras de doença para fumarato de dimetila. A contribuição de terapias imunossupressoras anteriores no desenvolvimento de LMP em pacientes tratados com fumarato de dimetila é possível.

Adicionalmente, a maioria dos casos confirmados de LMP em pacientes tratados com fumarato de dimetila ocorreram em pacientes que receberam tratamento imunomodulatório anterior.

Quando o tratamento for alterado para fumarato de dimetila, após o uso de medicamentos imunossupressores ou imunomodulares, a meia-vida e o mecanismo de ação da terapia anterior devem ser considerados a fim de evitar um efeito imunológico aditivo e, ao mesmo tempo, reduzindo o risco de reativação da EM.

Um hemograma completo é recomendado antes de iniciar o tratamento com fumarato de dimetila e regularmente durante o tratamento (vide “Testes laboratoriais/sanguíneos” acima).

Insuficiência renal e hepática grave:

Fumarato de dimetila não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática ou renal graves e, portanto, deve ser usado com cautela nesses pacientes (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Doença gastrointestinal grave:

Fumarato de dimetila não foi estudado em pacientes com doença gastrointestinal ativa grave e, portanto, deve ser usado com cautela nesses pacientes.

Rubor:

Em ensaios clínicos, 34% dos pacientes tratados com fumarato de dimetila apresentaram rubor. Na maioria dos pacientes que apresentaram rubor, esta reação foi leve a moderada.

Em ensaios clínicos, 3 pacientes, de um total de 2.560 pacientes tratados com fumarato de dimetila apresentaram graves sintomas de rubor, que provavelmente eram reações de hipersensibilidade ou reações anafilatóides. Estes eventos não eram potencialmente fatais, mas levaram à hospitalização. Prescritores e pacientes devem estar atentos a essa possibilidade, em caso de reações graves de rubor (ver itens 8. Posologia e Modo de Usar, 6. Interações Medicamentosas e 9. Reações Adversas).

Reações anafiláticas:

Casos de anafilaxia/reação anafilatóide foram reportados após administração de fumarato de dimetila, no cenário pós-comercialização. Sintomas podem incluir dispnéia, hipóxia, hipotensão, angiodema, erupções cutâneas ou urticária. O mecanismo pelo qual o fumarato de dimetila é capaz de induzir anafilaxia é desconhecido. As reações geralmente ocorrem após a primeira dose, mas podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, pode ser grave e gerar ameaça à vida. Pacientes devem ser instruídos a descontinuar o uso de fumarato de dimetila e procurar auxílio médico imediato se os mesmos apresentarem sinais ou sintomas de anafilaxia. O tratamento não deve ser reiniciado (ver seção 9. Reações Adversas).

Infecções:

Em estudos de fase III controlados por placebo, a incidência de infecções (60% vs 58%) e de infecções graves (2% vs 2%) foi semelhante nos pacientes tratados com fumarato de dimetila e nos que receberam placebo, respectivamente. Não houve aumento da incidência de infecções graves observadas em pacientes com contagem de linfócitos $<0,8 \times 10^9/L$ ou $<0,5 \times 10^9/L$. Durante o tratamento com fumarato de dimetila nos ensaios controlados por placebo, a média de contagem de linfócitos diminuiu cerca de 30% em relação aos valores iniciais, no primeiro ano e depois mantiveram-se estáveis (ver item 9. Reações Adversas). A média de contagem de linfócitos permaneceu dentro dos limites normais. Os pacientes com contagens de linfócitos $<0,5 \times 10^9/L$ foram observados em $<1\%$ dos pacientes tratados com placebo e 6% dos pacientes tratados com fumarato de dimetila. Em estudos clínicos (controlados e não controlados), 9% dos pacientes apresentaram contagem de linfócitos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $<0,8 \times 10^9/L$, sustentada e durante pelo menos seis meses e 2% dos pacientes apresentaram contagem linfocitária $<0,5 \times 10^9/L$, sustentada e pelo período de pelo menos 6 meses. Nestes pacientes, a maioria das contagens de linfócitos permaneceu $<0,5 \times 10^9/L$ com a continuação do tratamento.

Se o tratamento com fumarato de dimetila for continuado na presença de linfopenia prolongada, moderada

a grave, o risco de uma infecção oportunista, incluindo Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), não pode ser descartada.

Se um paciente desenvolver uma infecção grave, a suspensão do tratamento com fumarato de dimetila deve ser considerada e, antes de reiniciar o tratamento, os benefícios e riscos devem ser reavaliados. Os pacientes que recebem tratamento com fumarato de dimetila devem ser instruídos a relatar sintomas de infecções a um médico. Os pacientes com infecções graves não devem iniciar o tratamento com fumarato de dimetila até que a infecção esteja curada.

Infecções por herpes zoster:

Casos de herpes zoster ocorreram com fumarato de dimetila. A maioria dos casos não foram graves, entretanto, casos graves, incluindo herpes zoster disseminado, herpes zoster oftálmico, herpes zoster ótico, infecção neurológica por herpes zoster, meningoencefalite por herpes zoster e meningomielite por herpes zoster foram reportados. Estes eventos podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Os pacientes em uso de fumarato de dimetila devem ser monitorados considerando sinais e sintomas de herpes zoster, especialmente quando é relatada linfocitopenia concomitante. Se ocorrer infecção por herpes zoster, o tratamento adequado a herpes zoster deve ser administrado. A suspensão do tratamento com fumarato de dimetila deve ser considerada em pacientes com infecções graves até que a infecção seja curada (ver seção 9. Reações Adversas).

População pediátrica:

O perfil de segurança em pacientes pediátricos é qualitativamente similar quando comparado ao de adultos e, portanto, as advertências e precauções também se aplicam aos pacientes pediátricos. Para as diferenças quantitativas no perfil de segurança, ver item 9. Reações Adversas.

A segurança a longo prazo de fumarato de dimetila na população pediátrica não foi estabelecida até o momento.

Gravidez:

Está disponível uma quantidade moderada de dados sobre mulheres grávidas (entre 300-1.000 resultados de gravidez), com base nos registros de gravidez e em notificações espontâneas de pós-comercialização. Nos registros de gravidez de fumarato de dimetila, 289 resultados de gravidez coletados prospectivamente foram documentados em pacientes com EM, que foram expostas ao fumarato de dimetila. A duração média da exposição ao fumarato de dimetila foi de 4,6 semanas de gestação, com exposição limitada após a sexta semana de gestação (44 resultados de gravidez). A exposição ao fumarato de dimetila durante o início da gravidez não indica malformações ou toxicidade fetal/neonatal em comparação com a população geral. O risco de exposição prolongada ao fumarato de dimetila ou exposição em fases posteriores da gravidez não é conhecido.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver a seção “Dados de segurança pré-clínica” no item 3. Características Farmacológicas). Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de fumarato de dimetila durante a gravidez. fumarato de dimetila deve ser usado durante a gravidez apenas se for claramente necessário e se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

Categoria de risco na Gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação:

A excreção de fumarato de dimetila ou de seus metabólitos no leite materno é desconhecida. O risco para recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. É necessária uma decisão quanto à interrupção da

amamentação ou do tratamento com fumarato de dimetila. O benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher devem ser considerados na avaliação.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade:

Não existem dados sobre os efeitos da fumarato de dimetila sobre a fertilidade humana. Dados de estudos pré-clínicos não sugerem que o fumarato de dimetila esteja associado a um maior risco de redução da fertilidade (ver a seção “Dados de segurança pré-clínica” no item 3. Características Farmacológicas).

Habilidade de dirigir e utilizar máquinas:

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas, mas nos estudos clínicos não foram observados efeitos que possam, potencialmente, afetar esta capacidade.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e azul brilhante.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Terapias antineoplásicas, imunossupressoras ou corticosteróides

Fumarato de dimetila não foi estudado em combinação com terapias anti-neoplásicas ou imunossupressoras, portanto, deve ser usado com cautela durante a administração concomitante com tais medicamentos. Em estudos clínicos de Esclerose Múltipla, o tratamento concomitante de surtos com uma terapêutica de curta duração com corticosteroides intravenosos não foi associada a um aumento clinicamente relevante de infecção.

Vacinas

A administração de vacinas não vivas pode ser considerada para pacientes em tratamento com fumarato de dimetila com base em um balanço entre benefícios e riscos.

Um estudo clínico foi realizado com 71 pacientes com RRMS. Foi avaliada a resposta imune de pacientes em tratamento por no mínimo 6 meses com fumarato de dimetila 240 mg, duas vezes ao dia (n=38) e de pacientes em tratamento com interferona não-peguilada por pelo menos 3 meses (n=33). As respostas imunes geradas por ambos os grupos foram comparáveis (definida como um aumento ≥ 2 vezes comparando os títulos de anticorpos antes e após a vacinação) para as vacinas toxoide tetânica e vacina meningocócica C polissacarídea conjugada. A resposta imune para diferentes sorotipos de uma vacina pneumocócica polissacarídea não conjugada variou para ambos os grupos de tratamento. Uma resposta imune positiva (definida como um aumento ≥ 4 vezes em títulos de anticorpos para as 3 vacinas mencionadas) foi alcançada por um menor número de pacientes em ambos os grupos de tratamento. Pequenas diferenças numéricas foram notadas a favor da interferona não-peguilada, considerando a resposta às vacinas toxoide tetânica e ao sorotipo 3 da vacina pneumocócica polissacarídea.

Não há dados clínicos disponíveis para avaliação de eficácia e segurança de vacinas vivas atenuadas em pacientes em tratamento com fumarato de dimetila. As vacinas vivas podem apresentar um maior risco de infecção clínica e não devem ser administradas a pacientes tratados com fumarato de dimetila a menos que, em casos excepcionais, este risco potencial seja superado pelo risco de o indivíduo não tomar a vacina.

Outros derivados do ácido fumárico

Durante o tratamento com fumarato de dimetila, a utilização simultânea de outros derivados do ácido fumárico (tópico ou sistêmico) deve ser evitada.

Nos humanos, o fumarato de dimetila é extensivamente metabolizado por esterases antes de atingir a circulação sistêmica e metabolismo adicional ocorre através do ciclo de ácido tricarboxílico, sem envolvimento do sistema do citocromo P450 (CYP). Riscos potenciais de interação medicamentosa não foram identificados em estudos de inibição e indução de CYP *in vitro*, estudo da glicoproteína-P, ou estudos de ligação à proteínas de fumarato de dimetila e fumarato de monometila (principal metabólito de fumarato de dimetila).

Efeitos de outras substâncias no fumarato de dimetila

Medicamentos comumente usados em pacientes com Esclerose Múltipla, betainterferona 1a intramuscular e acetato de glatirâmer, foram clinicamente testados quanto às potenciais interações com fumarato de dimetila e não alteraram o perfil farmacocinético de fumarato de dimetila.

A administração de 325 mg (ou equivalente) de ácido acetilsalicílico com revestimento não entérico, 30 minutos antes da administração de fumarato de dimetila, ao longo de 4 dias de administração, não alterou o perfil farmacocinético de fumarato de dimetila e reduziu a ocorrência e gravidade do rubor em um estudo em voluntários saudáveis. No entanto, o uso a longo prazo de ácido acetilsalicílico não é recomendado para o tratamento do rubor. Os potenciais riscos associados à terapêutica com ácido acetilsalicílico devem ser considerados antes da administração concomitante de fumarato de dimetila (ver itens 8. Posologia e Modo de Usar, 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas).

Terapia concomitante com medicamentos nefrotóxicos (tais como aminoglicosídeos, diuréticos, AINEs ou lítio) pode aumentar o potencial de reações adversas renais (por exemplo, proteinúria) em pacientes utilizando fumarato de dimetila (ver item 9. Reações Adversas).

Os corticosteroides são conhecidos por sua ação imunossupressora, entretanto, em estudos clínicos de esclerose múltipla, o tratamento de surtos concomitante com corticosteroides por um curto período não foi associado com um aumento clinicamente relevante de infecção.

O consumo de quantidades moderadas de álcool não alterou a exposição a fumarato de dimetila e não foi associado a um aumento das reações adversas. O consumo de grandes quantidades de bebidas alcoólicas fortes não diluídas (mais de 30% de álcool por volume) pode levar ao aumento das taxas de dissolução de fumarato de dimetila e, portanto, pode aumentar a frequência de reações adversas gastrointestinais.

Efeitos do fumarato de dimetila em outras substâncias

Os estudos de indução CYP *in vitro* não demonstraram uma interação entre fumarato de dimetila e contraceptivos orais. No estudo *in vivo*, a co-administração de fumarato de dimetila e contraceptivos orais combinados (norgestimato e etinilestradiol) não demonstrou nenhuma alteração significativa de exposição ao contraceptivo oral. Estudos de interação não foram realizados com contraceptivos com outras progestinas, no entanto efeitos de fumarato de dimetila, para este tipo de exposição, não são esperados.

População pediátrica:

Estudos de interação foram realizados somente em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fumarato de dimetila deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade. Os blisters devem ser mantidos dentro da embalagem para protegê-los da luz.

O prazo de validade de fumarato de dimetila é de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Fumarato de dimetila 120 mg são mini comprimidos revestidos brancos a quase brancos, preenchidos em cápsula de gelatina dura com tampa de cor verde e corpo de cor branca, impresso 'RDY' na tampa & '429' no corpo com tinta preta.

Fumarato de dimetila 240 mg são mini comprimidos revestidos brancos a off-white, preenchidos em cápsula de gelatina dura com tampa de cor verde e corpo de cor verde, impresso 'RDY' na tampa & '430' no corpo com tinta preta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento da esclerose múltipla.

Posologia:

A dose inicial é de 120 mg duas vezes ao dia. Após 7 dias, a dose deve ser aumentada para a dose de manutenção recomendada de 240 mg, duas vezes ao dia.

A redução temporária da dose para 120 mg, duas vezes por dia, pode reduzir a ocorrência de rubor e reações adversas gastrointestinais. Dentro de 1 mês, ou conforme orientação médica, a dose de manutenção recomendada de 240 mg, duas vezes por dia, deve ser retomada. A descontinuação de fumarato de dimetila deve ser considerada para pacientes que não toleram o retorno à dose de manutenção da terapia.

Fumarato de dimetila deve ser ingerido com alimentos (ver a seção “Propriedades Farmacocinéticas” no item 3. Características Farmacológicas). Para os pacientes que possam sofrer reações adversas gastrointestinais ou de rubor, a ingestão de fumarato de dimetila com alimentos pode melhorar a tolerabilidade (ver itens 5. Advertências e Precauções, 6. Interações Medicamentosas e 9. Reações Adversas).

Populações especiais

Idosos:

Nos estudos clínicos realizados com fumarato de dimetila, houve exposição limitada em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos e não incluíram um número suficiente de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens (ver a seção “Propriedades Farmacocinéticas” no item 3. Características Farmacológicas). Com base no mecanismo de ação do princípio ativo, não há razões teóricas que justifiquem a necessidade de ajuste de dose em idosos.

Insuficiência renal e hepática:

Fumarato de dimetila não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Com base em estudos de farmacologia clínica, não são necessários ajustes de dose (ver a seção “Propriedades Farmacocinéticas” no item 3. Características Farmacológicas). Fumarato de dimetila deve ser usado com cautela no tratamento de pacientes com insuficiência hepática ou renal graves (ver item 5. Advertências e Precauções).

População pediátrica:

A posologia é a mesma utilizada em adultos e em pacientes pediátricos com idade superior a 13 anos. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nos itens 2. Resultados de Eficácia, 3. Características Farmacológicas e 9. Reações Adversas.

Estão disponíveis dados limitados em crianças com idade entre 10 e 12 anos.

A segurança e eficácia de fumarato de dimetila em crianças com idade inferior a 10 anos não foram estabelecidas até o momento.

Modo de usar:

Para uso oral.

A cápsula ou o seu conteúdo não deve ser esmagado, dividido, dissolvido, chupado ou mastigado, pois o revestimento entérico dos microcomprimidos evita efeitos irritantes no trato gastrointestinal.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dose esquecida:

Ao esquecer ou perder uma dose, **não utilizar o dobro da dose** para compensar a dose esquecida.

A dose esquecida poderá ser tomada se houver pelo menos 4 horas de intervalo entre as doses. Caso contrário, esperar até a próxima dose programada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança:

As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) para pacientes tratados com fumarato de dimetila foram rubor (35%) e eventos gastrointestinais (ou seja, diarreia (14%), náuseas (12%), dor abdominal (10%), dor abdominal superior (10%)). A ocorrência de rubor e de eventos gastrointestinais tende a iniciar-se numa fase precoce do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e em pacientes que sofrem de rubor e eventos gastrointestinais, estes eventos podem continuar a ocorrer, de forma intermitente, durante o tratamento com fumarato de dimetila. As reações adversas reportadas com maior frequência que levaram à descontinuação (incidência $>1\%$) de pacientes tratados com fumarato de dimetila foram rubor (3%) e eventos gastrointestinais (4%).

Em estudos clínicos fase 2 e 3 controlados por placebo e não controlados, um total de 2.513 pacientes receberam fumarato de dimetila por períodos de até 12 anos com uma exposição global equivalente a 11.318 pessoas-ano. Um total de 1.169 pacientes receberam pelo menos 5 anos de tratamento com fumarato de dimetila e 462 pacientes receberam pelo menos 10 anos de tratamento com fumarato de dimetila. A experiência em estudos clínicos não controlados é consistente com a experiência em estudos clínicos controlados por placebo.

Na experiência pós-comercialização, reações de hipersensibilidade, tais como urticária, angioedema e dificuldade em respirar foram relatadas após administração de fumarato de dimetila. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) ocorreu em situação de linfopenia grave e prolongada, após a administração de fumarato de dimetila.

Resumo tabulado de reações adversas:

As reações adversas mais frequentes nos pacientes tratados com fumarato de dimetila versus placebo são apresentadas abaixo. Estes dados foram obtidos a partir de dois estudos clínicos principais de Fase 3, controlados por placebo, duplo cegos, com um total de 1.529 pacientes tratados com fumarato de dimetila por até 24 meses, com uma exposição total de 2.371 pessoas-ano (ver item 2. Resultados de Eficácia). As frequências estão descritas na tabela abaixo, baseadas em 769 pacientes tratados com fumarato de dimetila 240 mg, duas vezes ao dia, e em 771 pacientes tratados com placebo.

As reações adversas são apresentadas nos termos preferenciais por classe de sistemas órgãos do MedDRA. A incidência de reações adversas abaixo foi expressa de acordo com as seguintes categorias:

- Muito comum ($\geq 1/10$)
- Comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$)
- Incomum ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)
- Rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)
- Muito rara ($<1/10.000$)
- Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Classificação do sistema de órgãos MedDRA	Reação adversa	Categoria de frequência
Infecções e infestações	Gastroenterite	Comum
	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) ¹	Desconhecida
	Herpes zoster ¹	Desconhecida
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Linfopenia	Comum
	Leucopenia	Comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Incomum
	Anafilaxia ¹	Desconhecida
	Dispneia ¹	Desconhecida
	Hipóxia ¹	Desconhecida
	Hipotensão ¹	Desconhecida
	Angioedema ¹	Desconhecida
Distúrbios do sistema nervoso	Sensação de queimação	Comum
Vasculopatias	Rubor	Muito comum
	Fogacho (ondas de calor)	Comum
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Rinorreia ¹	Desconhecida
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal superior	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Vômito	Comum
	Dispepsia	Comum
	Gastrite	Comum
	Disfunção gastrointestinal	Comum
Distúrbios hepatobiliares	Aumento da aspartato aminotransferase	Comum
	Aumento da alanina aminotransferase	Comum
	Lesão hepática induzida por medicamento ¹	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Comum
	Erupção cutânea	Comum
	Eritema	Comum
	Alopecia ¹	Desconhecida
Distúrbios renais e urinárias	Proteinúria	Comum
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensação de calor	Comum
Exames complementares de diagnóstico	Medição de corpos cetônicos na urina	Muito comum
	Presença de albumina na urina	Comum

	Diminuição da contagem de leucócitos	Comum
--	--------------------------------------	-------

¹Reações adversas ocorreram apenas durante a experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas:

- Rubor

Nos estudos controlados com placebo, a incidência de rubor (34% versus 4%) e fogacho (7% versus 2%) foi maior em pacientes tratados com Fumarato de dimetila em comparação com placebo, respectivamente. O rubor é geralmente descrito como rubor ou fogacho (ondas de calor, “hot flushing”), mas pode incluir outros eventos (por exemplo, sensação de calor, vermelhidão, prurido e sensação de queimação). Eventos de rubor tendem a aparecer no começo do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e podem continuar a ocorrer intermitentemente ao longo do tratamento com Fumarato de dimetila. A maioria dos pacientes referiu rubor leve ou moderado. Em geral, 3% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila descontinuaram o tratamento por causa do rubor. O quadro de rubor grave que pode ser caracterizado por eritema generalizado, erupção cutânea e/ou prurido, foi observado em menos de 1% dos pacientes tratados com fumarato de dimetila (ver itens 8. Posologia e Modo de Usar, 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).

- Gastrointestinal

A incidência de eventos adversos gastrointestinais (por exemplo, diarreia [14% versus 10%], náuseas [12% versus 9%], dor abdominal superior [10% versus 6%], dor abdominal [9% versus 4%], vômitos [8% versus 5%] e dispepsia [5% versus 3%]) foi superior em pacientes tratados com Fumarato de dimetila em comparação com placebo, respectivamente. Os eventos gastrointestinais tendem a aparecer no começo do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e, podem continuar a ocorrer de forma intermitente durante o tratamento com fumarato de dimetila. Na maioria dos pacientes que sofreram eventos gastrointestinais, estes foram de gravidade leve ou moderada. Quatro por cento (4%) de pacientes tratados com Fumarato de dimetila descontinuaram devido a eventos gastrointestinais. A incidência de efeitos gastrointestinais graves, incluindo gastroenterite e gastrite, foi observada em 1% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

- Função hepática

Em estudos controlados por placebo, foram observadas elevações das transaminases hepáticas. A maioria dos pacientes com elevações apresentava valores de transaminases hepáticas que eram <3 vezes o LSN. O aumento da incidência de elevações das transaminases hepáticas em pacientes tratados com Fumarato de dimetila em relação ao placebo foi observado principalmente durante os primeiros 6 meses de tratamento. Elevações de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase ≥ 3 vezes o LSN foram observadas em 5% e 2% dos pacientes tratados com placebo e 6% e 2% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila, respectivamente. As descontinuações devido ao aumento de transaminases hepáticas foram <1% e semelhantes entre os pacientes tratados com Fumarato de dimetila ou placebo. Nos estudos controlados com placebo não foram observadas elevações das transaminases ≥ 3 vezes o LSN com elevações concomitantes em bilirrubina total >2 vezes o LSN.

Aumento das enzimas hepáticas e casos de lesão hepática induzida por medicamento (elevação das transaminases ≥ 3 vezes o limite superior do normal com elevações concomitantes em bilirrubina total >2 vezes o LSN) foram relatadas na experiência pós-comercialização após a administração de Fumarato de dimetila, e se resolveram com a descontinuação do tratamento.

- Renal

Em estudos controlados por placebo, a incidência da proteinúria foi superior em pacientes tratados com Fumarato de dimetila (9%) em comparação com placebo (7%). A incidência geral de eventos adversos renais e urinários foi semelhante entre os pacientes tratados com Fumarato de dimetila e placebo. Não ocorreram relatos de insuficiência renal grave. Na análise da urina, a porcentagem de pacientes com valores proteicos iguais ou superiores a 1+ foi semelhante para Fumarato de dimetila (43%) e pacientes tratados com placebo (40%). Tipicamente, as observações laboratoriais de proteinúria não foram progressivas. Em comparação com os pacientes tratados com placebo, observou-se que a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi superior em pacientes tratados com Fumarato de dimetila, incluindo os pacientes com 2 ocorrências consecutivas de proteinúria ($\geq 1+$).

- Linfopenia

Nos estudos controlados por placebo, a maioria dos pacientes (>98%) apresentou valores normais de linfócitos antes de iniciar o tratamento. Após o início do tratamento com Fumarato de dimetila, a média da contagem de linfócitos diminuiu durante o primeiro ano atingindo posteriormente uma estabilização. Em média, as contagens de linfócitos decresceram em, aproximadamente, 30% do valor inicial. As contagens linfocitárias médias e medianas mantiveram-se dentro dos limites normais. Observaram-se contagens linfocitárias $<0,5 \times 10^9/L$ em <1% dos pacientes tratados com placebo e em 6% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila. Observou-se uma contagem linfocitária $<0,2 \times 10^9/L$ em 1 paciente tratado com Fumarato de dimetila e em nenhum paciente tratado com placebo.

A incidência de infecções (58% versus 60%) e infecções graves (2% versus 2%) foi semelhante em pacientes tratados com placebo ou Fumarato de dimetila. Não foi observada uma maior incidência de infecções e de infecções graves em pacientes com contagens de linfócitos $<0,8 \times 10^9/L$ ou $<0,5 \times 10^9/L$. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) ocorreu em situação de linfopenia prolongada, moderada a grave, após a administração de Fumarato de dimetila (Ver item 5. Advertências e Precauções). Observou-se um aumento transitório nas contagens médias de eosinófilos durante os primeiros 2 meses de terapia.

Em estudos clínicos (ambos controlados e não controlados), 41% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila apresentaram linfopenia (definida nestes estudos como $<0,91 \times 10^9/L$). Linfopenia leve (contagem $\geq 0,8 \times 10^9/L$ e $<0,91 \times 10^9/L$) foi observada em 28% dos pacientes; linfopenia moderada (contagem $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $<0,8 \times 10^9/L$) persistente por pelo menos seis meses foi observada em 10% dos pacientes; linfopenia severa (contagem $<0,5 \times 10^9/L$) persistente por pelo menos seis meses foi observada em 2% dos pacientes. No grupo com linfopenia severa, a maioria das contagens de linfócitos permaneceu $<0,5 \times 10^9/L$ em pacientes que continuaram o tratamento com Fumarato de dimetila.

Adicionalmente, em um estudo pós-comercialização, não-controlado, prospectivo, na semana 48 do tratamento com Fumarato de dimetila as células T CD4+ estavam com a contagem diminuída a um nível moderado (contagem de $\geq 0,2 \times 10^9/L$ a $<0,4 \times 10^9/L$) ou severo ($<0,2 \times 10^9/L$) em até 37% ou 6% dos pacientes (n=185), respectivamente, enquanto as células T CD8+ estavam reduzidas mais frequentemente em até 59% dos pacientes com contagem de $<0,2 \times 10^9/L$ e 25% dos pacientes com contagem de $<0,1 \times 10^9/L$.

Em estudos clínicos controlados e não controlados, os pacientes que descontinuaram a terapia com Fumarato de dimetila com contagens de linfócitos abaixo do limite inferior normal (LIN) foram monitorados quanto à recuperação da contagem de linfócitos para o LIN (ver item 3. Propriedades farmacodinâmicas).

- Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

Casos de infecções com o vírus John-Cunningham (JCV), causando Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), foram reportados com Fumarato de dimetila (ver seção 5. Advertências e Precauções). LMP pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Em um dos estudos clínicos, um paciente utilizando Fumarato de dimetila desenvolveu LMP, no contexto de linfopenia severa e prolongada (contagem de linfócitos predominantemente $<0,5 \times 10^9/L$, por 3,5 anos), com desfecho fatal. No cenário pós-comercialização, LMP também ocorreu na presença de linfopenia moderada e leve ($>0,5 \times 10^9/L$ a $<LIN$, conforme definido pelo intervalo de referência do laboratório local).

Em diversos casos de LMP com determinação de subconjuntos de células T no momento do diagnóstico da LMP, as contagens de células T CD8+ encontradas estavam diminuídas para $<0,1 \times 10^9/L$, enquanto a diminuição na contagem de células T CD4+ foi variável (oscilando entre $<0,05 \times 10^9/L$ para $0,5 \times 10^9/L$) e estavam mais correlacionadas com a gravidade geral da linfopenia ($<0,5 \times 10^9/L$ para $<LIN$). Consequentemente, a razão CD4+/CD8+ estava aumentada nestes pacientes.

Linfopenia moderada prolongada à severa parece aumentar o risco de LMP com Fumarato de dimetila, entretanto, LMP também ocorreu em pacientes com linfopenia leve. Adicionalmente, a maioria dos casos de LMP observados no cenário pós-comercialização ocorreu em pacientes >50 anos.

Infecções por herpes zoster foram reportadas com uso de Fumarato de dimetila. Em um estudo de extensão a longo prazo em andamento, no qual 1.736 pacientes com EM são tratados com Fumarato de dimetila, aproximadamente 5% apresentou um ou mais eventos de herpes zoster, a maioria dos quais foram de gravidade leve a moderada. A maioria dos pacientes, incluindo aqueles que apresentaram uma infecção grave de herpes zoster, apresentou contagem de linfócitos acima do limite mínimo normal. Na maioria dos pacientes com contagem de linfócitos abaixo do LIN, a linfopenia foi classificada como moderada ou severa. Na experiência pós-comercialização, a maioria dos casos de infecções com herpes zoster não foram graves e foram resolvidos com tratamento. Dados limitados estão disponíveis sobre a CAL em pacientes com infecção por herpes zoster na experiência pós-comercialização. Entretanto, quando reportados, a maioria dos pacientes apresentaram linfopenia moderada ($0,8 \times 10^9/L$ a $0,5 \times 10^9/L$) ou severa ($<0,5 \times 10^9/L$ a $0,2 \times 10^9/L$) (ver seção 5. Advertências e Precauções).

- Alterações laboratoriais

Em estudos controlados por placebo, a medida de corpos cetônicos urinários (1+ ou superior) foi superior em pacientes tratados com Fumarato de dimetila (45%) em comparação com placebo (10%). Não se observaram consequências clínicas indesejáveis nos ensaios clínicos.

Os níveis de 1,25-dihidroxitamina D diminuíram em pacientes tratados com Fumarato de dimetila em relação ao placebo (diminuição da porcentagem mediana desde o nível basal aos 2 anos de 25% versus 15%, respectivamente) e os níveis de hormônio da paratireoide (PTH) aumentaram em pacientes tratados com Fumarato de dimetila em comparação com o placebo (aumento da porcentagem mediana desde o nível basal aos 2 anos de 29% versus 15%, respectivamente). Os valores médios para ambos os parâmetros se mantiveram dentro do intervalo normal.

População pediátrica:

Em um estudo aberto, randomizado, ativo-controlado de 96 semanas em pacientes pediátricos com RRMS (n = 7 com idade entre 10 e 13 anos e n = 71 com idade entre 13 e 18 anos) foram tratados com 120 mg duas vezes por dia, durante 7 dias, seguido de 240 mg duas vezes por dia para o restante do tratamento. O perfil de segurança em pacientes pediátricos pareceu similar ao previamente observado em pacientes adultos. Distúrbios gastrointestinais, bem como distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais, e os eventos adversos de dor de cabeça e dismenorreia foram relatados com mais frequência ($\geq 10\%$) na população pediátrica do que na população adulta.

O desenho do estudo clínico pediátrico era diferente do desenho do estudo clínico controlado por placebo em adultos. Desta forma, uma contribuição para a diferença numérica nas reações adversas entre as populações pediátrica e adulta devido ao desenho do estudo clínico não pode ser desconsiderada.

Os seguintes eventos adversos foram reportados nas seguintes porcentagens na população pediátrica:

- Dor de cabeça foi reportado em 28% dos pacientes tratados com fumarato de dimetila *versus* 36% em pacientes tratados com betainterferona 1a.
- Desordens gastrointestinais foram reportadas em 74% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila *versus* 31% em pacientes tratados com betainterferona 1a. Dentre estas, dor abdominal e vômitos foram reportados com maior frequência com Fumarato de dimetila.
- Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais foram reportadas em 32% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila *versus* 11% em pacientes tratados com betainterferona 1a. Dentre estas, dor orofaríngea e tosse foram reportados com maior frequência com Fumarato de dimetila.
- Dismenorreia foi reportada em 17% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila *versus* 7% dos pacientes tratados com betainterferona 1a.

Em um pequeno estudo aberto, não controlado, de 24 semanas, em pacientes pediátricos com RRMS de idade entre 13 a 17 anos (120 mg duas vezes por dia, durante 7 dias, seguido de 240 mg duas vezes por dia para o restante do tratamento; população de segurança, n = 22), seguido por um estudo de extensão de 96 semanas (240 mg duas vezes ao dia; população de segurança, n = 20), o perfil de segurança pareceu similar ao observado em pacientes adultos.

Dados limitados estão disponíveis sobre crianças com idade entre 10 e 12 anos. A segurança e eficácia de Fumarato de dimetila em crianças com menos de 10 anos não foi estabelecida até o momento.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Casos de superdose com Fumarato de dimetila foram relatados. Os sintomas descritos nestes casos foram consistentes com o perfil conhecido de reações adversas do fumarato de dimetila. Não há nenhuma intervenção terapêutica conhecida que aumente a eliminação do Fumarato de dimetila e também não há um antídoto conhecido. Em caso de superdosagem, é recomendado que o tratamento de suporte sintomático seja iniciado, conforme indicado clinicamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5143.0091

Registrado por:

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.

Av. Guido Caloi, 1985 – Galpão11
Jd. São Luís – São Paulo –SP
CEP: 05802-140
CNPJ nº 03.978.166/0001-75

Importado por:

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.
Aparecida de Goiânia - Brasil
CNPJ 03.978.166/0007-60

Produzido por:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd
FTO Unit PU-01, Devunipalavalasa, Índia

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
0800 878 90 55
carebrasil@drreddys.com



VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/03/2024.

FD_0426/BL-06PS-G

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versão (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Versão atual		10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Versão atual		10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Versão atual	Dizeres legais	VP/VPS	120 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 14 240 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 56
05/11/2025	1461916/25-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/11/2025	1461916/25-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/11/2025	COMPOSIÇÃO 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	120 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 14 240 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 56
							DIZERES LEGAIS		
							COMPOSIÇÃO 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	
24/06/2025	0827731/25-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/06/2025	0827731/25-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/06/2025	APRESENTAÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP	120 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 14 240 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 56

							APRESENTAÇÃO 5.ADVERTÊNCIA S E PRECAUÇÕES III – DIZERES LEGAIS	VPS	
03/02/2025	0148695/25-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/02/2025	0148695/25-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/02/2025	4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5.ADVERTÊNCIA S E PRECAUÇÕES	VP/VPS	120 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 14 240 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 56
17/01/2025	0071028/25-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/01/2025	0071028/25-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/01/2025	Dizeres legais	VP/VPS	120 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 14 240 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 56
10/12/2024	1688840/24-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/12/2024	1688840/24-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/12/2024	Inclusão Inicial	VP/VPS	120 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 14 240 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 56

fumarato de dimetila

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.

Cápsulas de liberação retardada

120 mg e 240 mg

Bula Profissional

GOVERNAMENTAL

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

fumarato de dimetila

Cápsula dura de liberação retardada
120 mg e 240 mg
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

fumarato de dimetila 120 mg: Cada embalagem contém 14 cápsulas de liberação retardada.

fumarato de dimetila 240 mg: Cada embalagem contém 56 cápsulas de liberação retardada.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 13 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de fumarato de dimetila 120 mg contém:

fumarato de dimetila 120 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, povidona, talco, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metila, laurilsulfato de sódio, citrato de trietila, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, polissorbato 80, água purificada, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e azul brilhante.

Cada cápsula de fumarato de dimetila 240 mg contém:

fumarato de dimetila 240 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, povidona, talco, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metila, laurilsulfato de sódio, citrato de trietila, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, polissorbato 80, água purificada, gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e azul brilhante.

- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fumarato de dimetila é indicado no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais com esclerose múltipla recorrente-remitente (RRMS) (ver item 2. Resultados de Eficácia para informações importantes sobre as populações para as quais a eficácia foi estabelecida).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dois estudos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, com duração de dois anos [DEFINE com 1234 pacientes e CONFIRM com 1417 pacientes] com pacientes portadores de esclerose múltipla recorrente-remitente (RRMS) foram realizados. Pacientes com formas progressivas de esclerose múltipla não foram incluídos nesses estudos. A eficácia (ver tabela abaixo) e segurança foram demonstradas em pacientes com pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) entre 0 e 5 inclusive, que tiveram pelo menos 1 surto durante o ano anterior à randomização, ou que, dentro de 6 semanas de randomização, a imagem de ressonância magnética (RMN) do cérebro demonstrou pelo menos uma lesão realçada por gadolínio (Gd+). O Estudo CONFIRM contou com avaliador-cego (o médico investigador que analisa a resposta do estudo não tinha informação sobre o grupo de tratamento correspondente aos pacientes), utilizando acetato de glatirâmer como comparador.

Os surtos foram definidos como sintomas neurológicos novos ou recorrentes, na ausência de febre ou infecção, durante no mínimo 24 horas e acompanhados por novos achados objetivos no exame neurológico após o exame de um neurologista avaliador-cego.

No Estudo DEFINE, os pacientes possuíam as seguintes características medianas basais: 39 anos de idade, 7 anos de duração da doença, pontuação EDSS de 2,0. Além disso, 16% dos pacientes tinham uma pontuação EDSS >3,5, 28% tinham ≥2 surtos no ano anterior e 42% tinham recebido outros tratamentos prévios aprovados para EM. No grupo de RMN, 36% dos pacientes que entraram no estudo apresentavam lesões Gd+ no início (número médio de lesões Gd+ 1,4).

No Estudo CONFIRM, os pacientes possuíam as seguintes características medianas basais: 37 anos de idade, 6 anos de duração da doença, pontuação EDSS de 2,5. Além disso, 17% dos pacientes tinham uma pontuação EDSS >3,5, 32% tinham ≥ 2 surtos no ano anterior e 30% tinham recebido outros tratamentos prévios aprovados para EM. No grupo de RMN, 45% dos pacientes que entraram no estudo apresentavam lesões Gd+ no início (número médio de lesões Gd+ 2,4).

Em comparação ao placebo, os pacientes tratados com fumarato de dimetila tiveram uma redução clinicamente importante e estatisticamente significativa no: desfecho primário do Estudo DEFINE, na proporção de pacientes com surtos em 2 anos; e no desfecho primário no Estudo CONFIRM, com uma taxa anualizada de surtos em 2 anos.

Os resultados de eficácia são mostrados na tabela abaixo.

	(DEFINE)		(CONFIRM)		
	Placebo	Fumarato de dimetila 240 mg, duas vezes ao dia	Placebo	Fumarato de dimetila 240 mg, duas vezes ao dia	Acetato de glatirâmer
Parâmetros de avaliação Clínica^a					
Nº de pacientes	408	410	363	359	350
Taxa anualizada de surtos	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Taxa (95% IC)		0,47 (0,37; 0,61)	0,56 (0,42; 0,74)	0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Proporção de surto	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Risco relativo (95% IC)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Proporção com progressão confirmada da incapacidade em 12 semanas	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Risco relativo (95% IC)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,093 (0,63; 1,37)
Proporção com progressão confirmada da incapacidade em 24 semanas	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Risco relativo (95% IC)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Parâmetros de avaliação da Ressonância Magnética^b					
Nº de pacientes	165	152	144	147	161
Número médio (mediana) de novas lesões T2 ou aumento recente de lesões T2 ao longo de 2 anos	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Taxa média de lesão (95% IC)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Número médio (mediana) de lesões realçadas por gadolínio em 2 anos	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Razão de probabilidade (95% IC)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Número médio (mediana) de novas lesões hipointensas T1 ao longo de 2 anos	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Taxa média de lesão (95% IC)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aTodas as análises de parâmetros de avaliação clínica foram calculadas usando a população com intenção de tratar;

^bAnálises de Imagem de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) utilizaram as coortes que fizeram RMN sistematicamente durante o estudo.

*Valor de $P < 0,05$; ** valor de $P < 0,01$; ***valor de $P < 0,0001$; #não estatisticamente significativo

Um estudo aberto, não controlado, de duração de oito anos (ENDORSE) foi realizado com 1736 pacientes com RRMS elegíveis dos estudos pivotais (DEFINE e CONFIRM). O objetivo primário do estudo foi avaliar a segurança de Fumarato de dimetila a longo prazo em pacientes com RRMS. Dos 1736 pacientes, aproximadamente metade (909 pacientes, 52%) foram tratados por 6 anos ou mais. 501 pacientes foram tratados continuamente com Fumarato de dimetila 240 mg duas vezes ao dia em todos os 3 estudos e 249 pacientes que foram previamente tratados com placebo nos estudos DEFINE e CONFIRM receberam tratamento com 240 mg duas vezes ao dia no estudo ENDORSE. Os pacientes que receberam tratamento duas vezes ao dia continuamente foram tratados por até 12 anos.

Durante o estudo ENDORSE, mais da metade de todos os pacientes tratados com fumarato de dimetila 240 mg duas vezes ao dia não tiveram surto. Para pacientes tratados continuamente duas vezes ao dia em todos os 3 estudos, a taxa anualizada de surtos ajustada foi de 0,187 (IC 95%: 0,156, 0,224) nos estudos DEFINE e CONFIRM e 0,141 (IC 95%: 0,119, 0,167) no estudo ENDORSE. Para pacientes previamente tratados com placebo, a taxa anualizada de surtos ajustada diminuiu de 0,330 (IC 95%: 0,266, 0,408) nos estudos DEFINE e CONFIRM para 0,149 (IC 95%: 0,116, 0,190) no estudo ENDORSE.

No estudo ENDORSE, a maioria dos pacientes (> 75%) não teve progressão de incapacidade confirmada (medida como progressão de incapacidade sustentada por 6 meses). Os resultados agrupados dos três estudos demonstraram que os pacientes tratados com fumarato de dimetila tinham taxas consistentes e baixas de progressão da incapacidade confirmada, com um pequeno aumento nas pontuações médias de EDSS no ENDORSE. As avaliações de imagens de RMN (até o ano 6, incluindo 752 pacientes que haviam sido incluídos anteriormente na coorte de RMN dos estudos DEFINE e CONFIRM) mostraram que a maioria dos pacientes (aproximadamente 90%) não apresentava lesões realçadas por Gd. Ao longo dos 6 anos, o número anual médio ajustado de novas ou recém-aumentadas lesões T2 e novas lesões T1 permaneceu baixo.

Eficácia em pacientes com alta atividade da doença:

Nos estudos DEFINE e CONFIRM foi observado um efeito de tratamento consistente sobre os surtos em um subgrupo de pacientes com alta atividade da doença, embora o efeito sobre o tempo para a progressão sustentada da incapacidade aos 3 meses não tenha sido claramente estabelecido. Devido à concepção dos estudos, a alta atividade da doença foi definida da seguinte forma:

- Pacientes com 2, ou mais, surtos em um ano e com uma, ou mais, lesões realçadas por Gd na RMN do cérebro (n=42 em DEFINE, n=51 em CONFIRM) ou;
- Pacientes que não responderam a um ciclo de tratamento completo e adequado (pelo menos um ano de tratamento) de betainterferona, com pelo menos um surto no ano anterior durante o tratamento e pelo menos nove lesões T2 hiperintensas em RMN craniana ou pelo menos 1 lesão realçada por Gd, ou pacientes que tiveram uma taxa de surto inalterada ou aumentada em relação ao ano anterior, em comparação com os dois anos anteriores (n=177 em DEFINE, n=141 em CONFIRM).

População pediátrica

A segurança e eficácia de fumarato de dimetila em pacientes pediátricos com RRMS foi avaliado em um estudo randomizado, aberto, ativo-controlado (betainterferona 1a) de grupo paralelo, em pacientes com RRMS com idade entre 10 e 18 anos. Cento e cinquenta pacientes foram randomizados entre fumarato de dimetila (240 mg, oral, duas vezes ao dia) ou betainterferona 1a (30 µg, intramuscular, uma vez por semana) por 96 semanas. O objetivo primário era a proporção de pacientes livres de novas lesões ou lesões T2 hiperintensas recém-aumentadas, avaliada por RMN do cérebro na semana 96. O objetivo secundário principal foi o número de novas lesões ou lesões T2 hiperintensas recém-aumentadas em RMN do cérebro na semana 96. Estatísticas descritivas são apresentadas considerando que nenhuma hipótese confirmatória foi pré-planejada para o objetivo primário.

A proporção de pacientes na população com intenção de tratamento (ITT) sem nenhuma nova lesão ou lesão T2 hiperintensa recém-aumentada em RMN na semana 96 relativo à linha de base foi 12,8% para fumarato de dimetila *versus* 2,8% no grupo de betainterferona 1a. A média do número de novas lesões ou lesões T2 hiperintensas recém-aumentadas na semana 96, relativa à linha de base, ajustada para o número basal de lesões T2 e idade (população ITT excluindo pacientes sem medidas de RMN) foi 12,4 para fumarato de dimetila e 32,6 para betainterferona 1a.

A probabilidade de surto clínico foi 34% no grupo de fumarato de dimetila e 48% no grupo de betainterferona 1a ao final do período de 96 semanas do estudo aberto.

O perfil de segurança em pacientes pediátricos (com idade de 13 até menos de 18 anos) recebendo fumarato de dimetila foi qualitativamente consistente com o previamente observado em pacientes adultos (ver item 9. Reações Adversas).

Referências:

1. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1098-107.
2. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1087-97.
3. Alroughani R. et al. Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS). *Pediatric Neurology* 83 (2018) 19–24.
4. Alroughani R, Huppke P, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Blaschek A, Valis M, Aaen G, Pultz J, Peng X and Beynon V. Delayed-Release Dimethyl Fumarate Safety and Efficacy in Pediatric Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front. Neurol*. 2021; 11:606418.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O mecanismo pelo qual fumarato de dimetila exerce efeito terapêutico na Esclerose Múltipla não é totalmente compreendido. Estudos pré-clínicos indicam que a resposta farmacodinâmica de fumarato de dimetila parece ser mediada principalmente por meio da ativação do fator nuclear (eritróide-derivado 2)-tipo 2 (Nrf2) da via de transcrição. O fumarato de dimetila demonstrou regular positivamente os genes antioxidantes dependentes de Nrf2 nos pacientes (por exemplo: NAD(P)H desidrogenase, quinona 1; [NQO1]).

Efeitos farmacodinâmicos

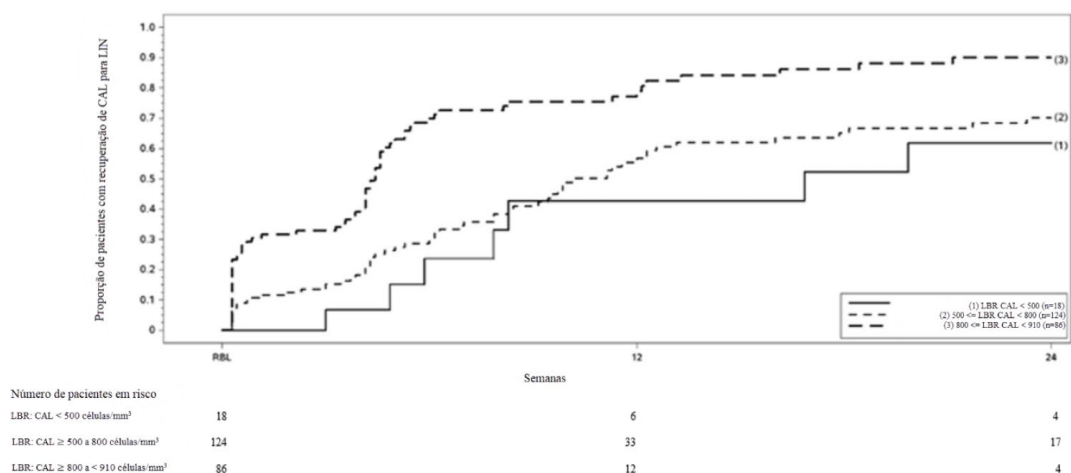
- Efeitos no sistema imunológico

Em estudos pré-clínicos e clínicos, fumarato de dimetila demonstrou propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. O fumarato de dimetila e o fumarato de monometila, o principal metabólito do fumarato de dimetila, reduziram significativamente a ativação de células imunes e, subsequentemente, a liberação de citocinas pró-inflamatórias em resposta a estímulos inflamatórios em modelos pré-clínicos. Em estudos clínicos de pacientes com psoríase, fumarato de dimetila afetou fenótipos linfocitários através de uma regulação negativa de perfis de citocinas pró-inflamatórias (TH1, TH17) e induziu no sentido da produção anti-inflamatória (TH2). O fumarato de dimetila demonstrou atividade terapêutica em vários modelos de lesão inflamatória e neuroinflamatória. Em estudos de Fase 3 (DEFINE, CONFIRM e ENDORSE), após o tratamento com fumarato de dimetila, a contagem média de linfócitos diminuiu, em média, cerca de 30% do seu valor de linha de base durante o primeiro ano, atingindo um patamar subsequente.

Nesses estudos os pacientes que descontinuaram a terapia com Fumarato de dimetila com contagens de linfócitos abaixo do limite inferior do normal (LIN, 910 células/mm³) foram monitorados quanto à recuperação das contagens de linfócitos para o LIN.

A Figura 1 mostra a proporção de pacientes estimada a atingir o LIN com base no método de Kaplan-Meier sem linfopenia severa prolongada. A linha de base de recuperação (LBR) foi definida como a última contagem absoluta de linfócitos (CAL) antes da descontinuação de fumarato de dimetila. A proporção estimada de pacientes em recuperação para LIN (CAL $\geq 0,9 \times 10^9/L$) na Semana 12 e Semana 24, que tiveram linfopenia leve, moderada ou severa na LBR é apresentada na Tabela 1, Tabela 2 e Tabela 3 com intervalos de confiança pontuais de 95%. O erro padrão do estimador de Kaplan-Meier da função de sobrevivência é calculado usando a fórmula de Greenwood.

Figura 1: Método de Kaplan-Meier; Proporção de Pacientes com Recuperação para ≥ 910 células/mm³ LIN da Linha de Base de Recuperação (LBR)



Nota: 500 células/mm³, 800 células/mm³, 910 células/mm³ correspondem a 0.5 x 10⁹/L, 0.8 x 10⁹/L e 0.9 x 10⁹/L respectivamente.

Tabela 1: Método de Kaplan-Meier; Proporção de pacientes estimados a atingir LIN, com linfopenia leve na linha de base de recuperação (LBR), excluindo pacientes com linfopenia severa prolongada

Número de pacientes com linfopenia leve ^a em risco	Linha de base N=86	Semana 12 N=12	Semana 24 N=4
Proporção de alcance ao LIN (IC 95%)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Pacientes com CAL < 910 e ≥ 800 células/mm³ na LBR, excluindo pacientes com linfopenia severa prolongada.

Tabela 2: Método de Kaplan-Meier; Proporção de pacientes estimados a atingir LIN, com linfopenia moderada na linha de base de recuperação (LBR), excluindo pacientes com linfopenia severa prolongada

Número de pacientes com linfopenia moderada ^a em risco	Linha de base N=124	Semana 12 N=33	Semana 24 N=17
Proporção de alcance ao LIN (IC 95%)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Pacientes com CAL < 800 e ≥ 500 células/mm³ na LBR, excluindo pacientes com linfopenia severa prolongada.

Tabela 3: Método de Kaplan-Meier; Proporção de pacientes estimados para atingir LIN, com linfopenia severa na linha de base de recuperação (LBR), excluindo pacientes com linfopenia severa prolongada

Número de pacientes com linfopenia severa em risco	Linha de base N=124	Semana 12 N=33	Semana 24 N=17
Proporção de alcance ao LIN (IC 95%)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Pacientes com CAL < 500 células/mm³ na LBR, excluindo pacientes com linfopenia severa prolongada.

- Efeitos no sistema cardiovascular

Doses únicas de 240 mg ou 360 mg de fumarato de dimetila não tiveram nenhum efeito no intervalo QTc quando comparado ao placebo em um estudo QTc.

Propriedades Farmacocinéticas:

Fumarato de dimetila administrado por via oral sofre rápida hidrólise pré-sistêmica por estearases e é convertido ao seu metabólito principal, fumarato de monometila, que também é ativo. O fumarato de dimetila não é quantificável no plasma após administração oral de fumarato de dimetila. Portanto, todas as análises farmacocinéticas relacionadas com fumarato de dimetila foram realizadas com concentrações plasmáticas de fumarato de monometila. Os dados farmacocinéticos foram obtidos em indivíduos com Esclerose Múltipla e em voluntários saudáveis.

- Absorção

O T_{max} de fumarato de monometila é de 2 a 2,5 horas. Como as cápsulas rígidas gastroresistentes de fumarato de dimetila contêm microcomprimidos que estão protegidos por um revestimento entérico, a absorção não começa até a sua saída do estômago (geralmente em menos de 1 hora). Após uma administração de 240 mg duas vezes ao dia, com alimentos, o pico mediano (C_{max}) foi de 1,72 mg/L e a exposição geral (AUC) foi de 8,02 h.mg/L em indivíduos com Esclerose Múltipla. Em geral, C_{max} e AUC aumentaram de forma aproximadamente proporcional à dose no intervalo de doses estudado (120 mg a 360 mg). Em pacientes com esclerose múltipla, duas doses de 240 mg foram administradas com 4 horas de intervalo, como parte de um regime posológico de três vezes por dia. Isso resultou em um acúmulo mínimo de exposição, produzindo um aumento da mediana da C_{max} de 12% em comparação com a dose duas vezes ao dia (1,72 mg/L para duas vezes por dia em comparação com 1,93 mg/L por três vezes ao dia), sem implicações de segurança.

Os alimentos não têm um efeito clinicamente significativo na exposição ao fumarato de dimetila. Entretanto, fumarato de dimetila deve ser ingerido com alimentos devido à melhora da tolerabilidade em relação ao rubor e demais eventos adversos gastrointestinais (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

- Distribuição

Após a administração oral de 240 mg de fumarato de dimetila, o volume aparente de distribuição varia entre 60 L e 90 L. A ligação de fumarato de monometila às proteínas plasmáticas humanas geralmente varia entre 27% e 40%.

- Biotransformação

Em seres humanos, o fumarato de dimetila é extensivamente metabolizado com menos de 0,1% da dose administrada excretada sob a forma de fumarato de dimetila inalterado na urina. Inicialmente é metabolizado por estearases, que são ubíquas no trato gastrointestinal, sangue e tecidos, antes de atingir a circulação sistêmica. Ocorre metabolização adicional por meio do ciclo do ácido tricarboxílico, sem envolvimento do sistema citocromo P450 (CYP). Um estudo de dose única de 240 mg de fumarato de dimetila marcado com ¹⁴C identificou a glicose como o metabólito predominante no plasma humano. Outros metabólitos circulantes incluíram ácido fumárico, ácido cítrico e fumarato de monometila. O metabolismo de ácido fumárico ocorre através do ciclo do ácido tricarboxílico, com a exalação de CO₂ atuando como principal via de eliminação.

- Eliminação

A exalação de CO₂ é a principal via de eliminação de fumarato de dimetila, correspondendo a 60% da dose. As eliminações renal e fecal são vias secundárias de eliminação, e correspondem a 15,5% e 0,9% da dose, respectivamente.

A meia-vida terminal de fumarato de monometila é curta (aproximadamente 1 hora) e, na maioria dos indivíduos, não se observa a presença de fumarato de monometila circulante às 24 horas. O acúmulo do fármaco inalterado ou de fumarato de monometila não ocorre com doses múltiplas de fumarato de dimetila em regime terapêutico.

- Linearidade

A exposição de fumarato de dimetila aumenta de forma aproximadamente proporcional à dose com doses únicas e múltiplas dentro do intervalo de dose estudado de 120 mg a 360 mg.

- Farmacocinética em grupos especiais de pacientes

Com base nos resultados da análise de variância (ANOVA), o peso corporal é a principal covariável da exposição (por C_{max} e AUC) em pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente (RRMS), mas não afetou os resultados de segurança e eficácia avaliados em estudos clínicos.

Sexo e idade não tiveram impacto clinicamente significativos na farmacocinética de fumarato de dimetila. A farmacocinética em pacientes com 65 anos ou mais não foi estudada.

- Insuficiência renal

Uma vez que a via renal é uma rota secundária de eliminação de fumarato de dimetila correspondente a menos que 16% da dose administrada, a avaliação da farmacocinética em pacientes com insuficiência renal não foi conduzida.

- Insuficiência hepática

Uma vez que o fumarato de dimetila e o fumarato de monometila são metabolizados por esterases, sem o envolvimento do sistema citocromo P450 (CYP450), a avaliação da farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática não foi realizada.

- População pediátrica

O perfil de farmacocinética de fumarato de dimetila 240 mg, duas vezes ao dia, foi avaliado em um pequeno estudo aberto, não controlado, em pacientes com RRMS com idade de 13 a 17 anos (n=21). A farmacocinética de fumarato de dimetila nestes pacientes adolescentes foi consistente com o que foi previamente observado em pacientes adultos (C_{max}: 2,00 ± 1,29 mg/l; AUC_{0-12hr}: 3,62 ± 1,16 h.mg/l, que corresponde a um AUC total diário de 7,24 h/mg/l).

Dados de segurança pré-clínica:

As reações adversas descritas nas seções abaixo de Toxicologia e Toxicidade reprodutiva não foram observadas em estudos clínicos, mas foram observadas em animais em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica.

- Genotoxicidade

O fumarato de dimetila e fumarato de monometila deram resultados negativos numa bateria de ensaios in vitro (Ames, aberração cromossômica em células de mamíferos). O fumarato de dimetila forneceu resultados negativos no ensaio do micronúcleo in vivo em ratos.

- Carcinogênese

Os estudos de carcinogenicidade de fumarato de dimetila foram realizados por um período até 2 anos em camundongos e em ratos. O fumarato de dimetila foi administrado oralmente em doses de 25, 75, 200 e 400 mg/kg/dia em camundongos, e em doses de 25, 50, 100 e 150 mg/kg/dia em ratos. Em camundongos, a incidência do carcinoma tubular renal aumentou aos 75 mg/kg/dia, em uma exposição equivalente (AUC) à dose recomendada em humanos. Em ratos, a incidência do carcinoma tubular renal aumentou aos 100 mg/kg/dia, numa exposição aproximadamente 3 vezes superior à dose recomendada em humanos. Desconhece-se a relevância destes resultados para o risco humano.

A incidência do papiloma de células escamosas e o carcinoma não glandular do estômago (rúmen) aumentou em uma exposição equivalente à da dose recomendada nos humanos em camundongos e em uma exposição abaixo da dose recomendada nos humanos em ratos (com base na AUC). O rúmen em roedores não tem uma região anatômica equivalente humana.

- Toxicologia

Foram realizados estudos não clínicos em roedores, coelhos e macacos com uma suspensão de fumarato de dimetila (fumarato de dimetila em 0,8% de hidroxipropilmetilcelulose) administrada por tubo oral. O estudo crônico em cães foi realizado com uma administração oral da cápsula de fumarato de dimetila.

Foram observadas alterações renais após administração oral repetida de fumarato de dimetila em camundongos, ratos, cães e macacos. A regeneração epitelial dos túbulos renais, sugestiva de lesão, foi observada em todas as espécies. Observou-se hiperplasia tubular renal em ratos com um regime posológico para toda a vida (estudo de 2 anos). Em cães que receberam doses orais diárias de fumarato de dimetila por 11 meses, a margem calculada para atrofia cortical foi observada em 3 vezes a dose recomendada baseada no AUC. Em macacos que receberam doses orais diárias de fumarato de dimetila por 12 meses, foi observada necrose de célula única em 2 vezes a dose recomendada baseada na AUC. Fibrose intersticial e atrofia cortical foram observadas em 6 vezes a dose recomendada baseada na AUC. A relevância destes resultados para os humanos não é conhecida.

Nos testes, foi observada degeneração do epitélio seminífero em ratos e cães. Os resultados foram observados com aproximadamente a dose recomendada em ratos e 3 vezes a dose recomendada em cães (com base na AUC). A relevância destes resultados para humanos é desconhecida.

Os resultados relativos ao rúmen de camundongos e ratos consistiram em hiperplasia e hiperqueratose do epitélio escamoso, inflamação, e papiloma e carcinoma das células escamosas nos estudos de 3 meses ou de maior duração. O rúmen de camundongos e ratos não tem um equivalente humano.

- Toxicidade para reprodução e desenvolvimento

A administração oral de fumarato de dimetila em ratos machos com 75, 250 e 375 mg/kg/dia, antes e durante o acasalamento, não teve efeitos na fertilidade masculina até a dose mais elevada testada (pelo menos 2 vezes a dose recomendada, baseada na AUC). A administração oral de fumarato de dimetila em ratas fêmeas com 25, 100 e 250 mg/kg/dia, antes e durante o acasalamento, e continuando até ao Dia 7 da gestação, induziu a redução do número de estágios do ciclo estral durante 14 dias e aumentou o número de animais com diestro prolongado nas doses testadas mais elevadas (11 vezes a dose recomendada com base na AUC). Contudo, estas alterações não afetaram a fertilidade ou o número de fetos viáveis produzidos.

Demonstrou-se que o fumarato de dimetila atravessa a membrana placentária atingindo o sangue fetal nos ratos e coelhos, com proporções de concentrações plasmáticas no feto e maternas de 0,48 a 0,64 e 0,1, respectivamente. Não se observaram malformações em qualquer dose de fumarato de dimetila em ratos ou coelhos. A administração de doses orais de 25, 100 e 250 mg/kg/dia de fumarato de dimetila em ratas fêmeas grávidas, durante o período de organogênese, resultou em efeitos adversos maternos com 4 vezes a dose recomendada com base na AUC, e em baixo peso fetal e em atraso da ossificação (metatarsos e falanges dos membros posteriores) com 11 vezes a dose recomendada com base na AUC. O peso fetal baixo e o atraso na ossificação foram considerados secundários à toxicidade materna (peso corporal e consumo alimentar reduzido).

A administração oral de 25, 75 e 150 mg/kg/dia de fumarato de dimetila em coelhos fêmea grávidas durante a organogênese não tiveram qualquer efeito sobre o desenvolvimento embriofetal, resultaram numa diminuição do peso corporal materno com 7 vezes a dose recomendada e no aumento de aborto com 16 vezes a dose recomendada com base na AUC.

A administração oral de 25, 100 e 250 mg/kg/dia de fumarato de dimetila em ratos durante a gravidez e aleitamento resultaram numa diminuição dos pesos corporais das crias F1, e em atrasos na maturação sexual em machos F1 com 11 vezes a dose recomendada com base na AUC. Não ocorreram efeitos sobre a fertilidade nas crias F1. O menor peso corporal das crias foi considerado secundário à toxicidade materna.

- Toxicidade em ratos jovens

Dois estudos de toxicidade em ratos jovens com administração oral diária de fumarato de dimetila do dia pós-natal (PND) 28 até PND 90 a 93 (equivalente a aproximadamente 3 a mais anos em humanos) revelaram toxicidade de órgão-alvo similares nos rins e estômago, conforme observado em animais adultos. No primeiro estudo, o fumarato de dimetila não afetou o desenvolvimento, comportamento neural ou fertilidade masculina e feminina até a dose mais alta de 140 mg/kg/dia (aproximadamente 4,6 vezes a dose recomendada para humanos baseado nos dados limitados de AUC em pacientes pediátricos). Da mesma forma, nenhum efeito na reprodutividade masculina e nos órgãos acessórios foi observado no segundo estudo com ratos machos juvenis recebendo até a dose mais alta de 375 g/kg/dia de fumarato de dimetila (cerca de 15 vezes a AUC suposta para a dose pediátrica recomendada). Entretanto, foi evidente a diminuição de conteúdo mineral ósseo e densidade do fêmur e da vértebra lombar em ratos jovens. Alterações na densitometria óssea também foram observadas em ratos jovens após a administração oral de fumarato de diroximel, outro éster fumárico que é metabolizado para o mesmo metabólito ativo in vivo, fumarato de monometila. O NOAEL para as alterações de densitometria em ratos juvenis é aproximadamente 1,5 vezes a AUC provável na dose pediátrica recomendada. Uma relação entre os efeitos ósseos e baixo peso corpóreo é possível, mas o envolvimento de um efeito direto não pode ser descartado. Os achados ósseos são de relevância limitada para pacientes adultos. A relevância para pacientes pediátricos é desconhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fumarato de dimetila é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao fumarato de dimetila ou a qualquer outro componente da fórmula.

Fumarato de dimetila é contraindicado para pacientes com Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) suspeita ou confirmada.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Testes laboratoriais/sanguíneos:

Função renal

Alterações em testes laboratoriais renais foram observadas em ensaios clínicos em pacientes com fumarato de dimetila (ver item 9. Reações Adversas). As implicações clínicas destas alterações são desconhecidas. Recomenda-se a avaliação da função renal (por exemplo, creatinina, ureia plasmática e urinálise) antes do início do tratamento, após 3 e 6 meses de tratamento, a cada 6 a 12 meses posteriormente e conforme indicado clinicamente.

Função hepática

Lesão hepática induzida por medicamento, incluindo o aumento das enzimas hepáticas (≥ 3 limite superior normal (LSN)) e elevação dos níveis totais de bilirrubina (≥ 2 LSN), podem ser consequências do tratamento com fumarato de dimetila. O tempo de início pode ser imediato, dentro de semanas ou tardio. A resolução dos eventos adversos tem sido observada após a descontinuação do tratamento. A avaliação de transaminases séricas (por exemplo, TGP e TGO) e níveis totais de bilirrubina é recomendada antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento, conforme clinicamente indicado.

Linfócitos

Pacientes em tratamento com fumarato de dimetila podem desenvolver linfopenia (ver item 9. Reações Adversas). Antes de iniciar o tratamento com fumarato de dimetila, um hemograma completo atual, incluindo contagem de linfócitos, deve ser realizado.

Se a contagem de linfócitos estiver abaixo da faixa de normalidade, uma avaliação completa das possíveis causas deve ser concluída antes do início do tratamento com fumarato de dimetila. Fumarato de dimetila não foi estudado em pacientes com baixa contagem de linfócitos pré-existente e deve ser usado com precaução nesses pacientes. O tratamento com fumarato de dimetila não deve ser iniciado em pacientes com linfopenia severa (contagem de linfócitos $<0,5 \times 10^9/L$).

Após iniciar o tratamento, devem ser realizados hemogramas completos, incluindo contagem de linfócitos, a cada 3 meses.

Recomenda-se atenção reforçada em pacientes com linfopenia, devido ao aumento do risco para desenvolver Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), conforme casos listados a seguir:

- O tratamento com Fumarato de dimetila, deve ser descontinuado em pacientes com linfopenia severa prolongada (contagens de linfócitos $<0,5 \times 10^9/L$) persistente por mais de 6 meses. Em pacientes com reduções moderadas na contagem absoluta de linfócitos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $< 0,8 \times 10^9/L$, persistentes por mais de seis meses, a relação benefício/risco do tratamento com fumarato de dimetila deve ser reavaliada.
- Em pacientes com contagem de linfócito abaixo do limite inferior do normal (LIN), conforme definido pelo intervalo de referência do laboratório local, é recomendado monitoramento regular da contagem absoluta de linfócitos. Fatores adicionais que possam aumentar ainda mais o risco individual de LMP devem ser considerados (ver seção de LMP abaixo).

As contagens de linfócitos devem ser acompanhadas até sua recuperação (ver item 3. Características farmacológicas). Após a recuperação e em caso de ausência de tratamentos alternativos, a decisão de interromper ou continuar o tratamento com fumarato de dimetila deve ser baseado na avaliação clínica.

Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Antes de iniciar o tratamento com fumarato de dimetila, um exame recente de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) deve estar disponível (resultado dentro dos últimos 3 meses) para referência. A necessidade de imagens de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) deve ser avaliada de acordo com recomendações nacionais e locais. As imagens de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) podem ser consideradas como parte do acompanhamento reforçado dos pacientes com maior risco de

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). Em caso de suspeita de LMP, a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) deve ser realizada imediatamente para auxiliar no diagnóstico.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

Casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) foram reportados em pacientes tratados com fumarato de dimetila (ver seção 9. Reações Adversas). LMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus John-Cunningham (JCV), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave.

Casos de LMP ocorreram no contexto de linfopenia (contagem abaixo do limite inferior do normal - LIN) com fumarato de dimetila, assim como com outros produtos que contêm fumaratos. Linfopenia moderada prolongada à severa parece aumentar o risco de LMP em pacientes tratados com fumarato de dimetila, adicionalmente, o risco em pacientes com linfopenia leve não pode ser excluído.

Fatores adicionais que podem contribuir para aumentar o risco de desenvolvimento de LMP no contexto de linfopenia são:

- Duração do tratamento com fumarato de dimetila. Casos de LMP ocorreram após aproximadamente 1 a 5 anos de tratamento, embora a relação exata com a duração do tratamento seja desconhecida;
- Diminuições acentuadas na contagem de células T CD4+ e, especialmente, de células T CD8+, que são importantes para a defesa imunológica (ver item 9. Reações Adversas), e,
- Tratamento anterior com imunossuppressores e imunomoduladores (ver abaixo).

Os médicos devem avaliar seus pacientes para determinar se os sintomas são indicativos de disfunção neurológica e, caso positivo, se esses sintomas são típicos de EM ou possivelmente sugestivos de LMP.

Ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LMP, o tratamento com fumarato de dimetila deve ser suspenso, e avaliações diagnósticas apropriadas devem ser realizadas, incluindo determinação do DNA do JCV no líquido cefalorraquidiano (LCR) por metodologia de reação em cadeia da polimerase (PCR). Os sintomas de LMP podem ser similares aos de um surto de EM. Os sintomas típicos associados com LMP são diversos, progredindo ao longo de dias a semanas, e incluem fraqueza progressiva de um lado do corpo ou redução na coordenação dos membros, distúrbios na visão e mudanças no pensamento, memória e orientação, levando à confusão e mudanças de personalidade. Os médicos devem ficar alertas principalmente aos sintomas sugestivos de LMP que o paciente pode não notar. Os pacientes devem ser orientados a informar parceiros ou cuidadores sobre o tratamento, uma vez que estes podem notar sintomas que o paciente não esteja ciente.

A LMP pode ocorrer somente na presença de infecção pelo JCV. Deve-se levar em consideração que a influência da linfopenia na precisão do teste de anticorpos anti-JCV no soro não foi estudada em pacientes tratados com fumarato de dimetila. Deve-se observar também que o teste de anticorpo anti-JCV negativo (na presença de uma contagem normal de linfócitos) não exclui a possibilidade de infecção subsequente pelo vírus JC.

Se um paciente desenvolver LMP, o tratamento com fumarato de dimetila deve ser permanentemente descontinuado.

Tratamento anterior com imunossuppressores ou imunomoduladores

Não foram realizados estudos avaliando a eficácia e segurança de fumarato de dimetila em pacientes que alternaram o uso a partir de outras terapias modificadoras de doença para fumarato de dimetila. A contribuição de terapias imunossupressoras anteriores no desenvolvimento de LMP em pacientes tratados com fumarato de dimetila é possível.

Adicionalmente, a maioria dos casos confirmados de LMP em pacientes tratados com fumarato de dimetila ocorreram em pacientes que receberam tratamento imunomodulatório anterior.

Quando o tratamento for alterado para fumarato de dimetila, após o uso de medicamentos imunossupressores ou imunomodulares, a meia-vida e o mecanismo de ação da terapia anterior devem ser considerados a fim de evitar um efeito imunológico aditivo e, ao mesmo tempo, reduzindo o risco de reativação da EM.

Um hemograma completo é recomendado antes de iniciar o tratamento com fumarato de dimetila e regularmente durante o tratamento (vide “Testes laboratoriais/sanguíneos” acima).

Insuficiência renal e hepática grave:

Fumarato de dimetila não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática ou renal graves e, portanto, deve ser usado com cautela nesses pacientes (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Doença gastrointestinal grave:

Fumarato de dimetila não foi estudado em pacientes com doença gastrointestinal ativa grave e, portanto, deve ser usado com cautela nesses pacientes.

Rubor:

Em ensaios clínicos, 34% dos pacientes tratados com fumarato de dimetila apresentaram rubor. Na maioria dos pacientes que apresentaram rubor, esta reação foi leve a moderada.

Em ensaios clínicos, 3 pacientes, de um total de 2.560 pacientes tratados com fumarato de dimetila apresentaram graves sintomas de rubor, que provavelmente eram reações de hipersensibilidade ou reações anafilatóides. Estes eventos não eram potencialmente fatais, mas levaram à hospitalização. Prescritores e pacientes devem estar atentos a essa possibilidade, em caso de reações graves de rubor (ver itens 8. Posologia e Modo de Usar, 6. Interações Medicamentosas e 9. Reações Adversas).

Reações anafiláticas:

Casos de anafilaxia/reação anafilatóide foram reportados após administração de fumarato de dimetila, no cenário pós-comercialização. Sintomas podem incluir dispnéia, hipóxia, hipotensão, angiodema, erupções cutâneas ou urticária. O mecanismo pelo qual o fumarato de dimetila é capaz de induzir anafilaxia é desconhecido. As reações geralmente ocorrem após a primeira dose, mas podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, pode ser grave e gerar ameaça à vida. Pacientes devem ser instruídos a descontinuar o uso de fumarato de dimetila e procurar auxílio médico imediato se os mesmos apresentarem sinais ou sintomas de anafilaxia. O tratamento não deve ser reiniciado (ver seção 9. Reações Adversas).

Infecções:

Em estudos de fase III controlados por placebo, a incidência de infecções (60% vs 58%) e de infecções graves (2% vs 2%) foi semelhante nos pacientes tratados com fumarato de dimetila e nos que receberam placebo, respectivamente. Não houve aumento da incidência de infecções graves observadas em pacientes com contagem de linfócitos $<0,8 \times 10^9/L$ ou $<0,5 \times 10^9/L$. Durante o tratamento com fumarato de dimetila nos ensaios controlados por placebo, a média de contagem de linfócitos diminuiu cerca de 30% em relação aos valores iniciais, no primeiro ano e depois mantiveram-se estáveis (ver item 9. Reações Adversas). A média de contagem de linfócitos permaneceu dentro dos limites normais. Os pacientes com contagens de linfócitos $<0,5 \times 10^9/L$ foram observados em $<1\%$ dos pacientes tratados com placebo e 6% dos pacientes tratados com fumarato de dimetila. Em estudos clínicos (controlados e não controlados), 9% dos pacientes apresentaram contagem de linfócitos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $<0,8 \times 10^9/L$, sustentada e durante pelo menos seis meses e 2% dos pacientes apresentaram contagem linfocitária $<0,5 \times 10^9/L$, sustentada e pelo período de pelo menos 6 meses. Nestes pacientes, a maioria das contagens de linfócitos permaneceu $<0,5 \times 10^9/L$ com a continuação do tratamento.

Se o tratamento com fumarato de dimetila for continuado na presença de linfopenia prolongada, moderada

a grave, o risco de uma infecção oportunista, incluindo Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), não pode ser descartada.

Se um paciente desenvolver uma infecção grave, a suspensão do tratamento com fumarato de dimetila deve ser considerada e, antes de reiniciar o tratamento, os benefícios e riscos devem ser reavaliados. Os pacientes que recebem tratamento com fumarato de dimetila devem ser instruídos a relatar sintomas de infecções a um médico. Os pacientes com infecções graves não devem iniciar o tratamento com fumarato de dimetila até que a infecção esteja curada.

Infecções por herpes zoster:

Casos de herpes zoster ocorreram com fumarato de dimetila. A maioria dos casos não foram graves, entretanto, casos graves, incluindo herpes zoster disseminado, herpes zoster oftálmico, herpes zoster ótico, infecção neurológica por herpes zoster, meningoencefalite por herpes zoster e meningomielite por herpes zoster foram reportados. Estes eventos podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Os pacientes em uso de fumarato de dimetila devem ser monitorados considerando sinais e sintomas de herpes zoster, especialmente quando é relatada linfocitopenia concomitante. Se ocorrer infecção por herpes zoster, o tratamento adequado a herpes zoster deve ser administrado. A suspensão do tratamento com fumarato de dimetila deve ser considerada em pacientes com infecções graves até que a infecção seja curada (ver seção 9. Reações Adversas).

População pediátrica:

O perfil de segurança em pacientes pediátricos é qualitativamente similar quando comparado ao de adultos e, portanto, as advertências e precauções também se aplicam aos pacientes pediátricos. Para as diferenças quantitativas no perfil de segurança, ver item 9. Reações Adversas.

A segurança a longo prazo de fumarato de dimetila na população pediátrica não foi estabelecida até o momento.

Gravidez:

Está disponível uma quantidade moderada de dados sobre mulheres grávidas (entre 300-1.000 resultados de gravidez), com base nos registros de gravidez e em notificações espontâneas de pós-comercialização. Nos registros de gravidez de fumarato de dimetila, 289 resultados de gravidez coletados prospectivamente foram documentados em pacientes com EM, que foram expostas ao fumarato de dimetila. A duração média da exposição ao fumarato de dimetila foi de 4,6 semanas de gestação, com exposição limitada após a sexta semana de gestação (44 resultados de gravidez). A exposição ao fumarato de dimetila durante o início da gravidez não indica malformações ou toxicidade fetal/neonatal em comparação com a população geral. O risco de exposição prolongada ao fumarato de dimetila ou exposição em fases posteriores da gravidez não é conhecido.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver a seção “Dados de segurança pré-clínica” no item 3. Características Farmacológicas). Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de fumarato de dimetila durante a gravidez. fumarato de dimetila deve ser usado durante a gravidez apenas se for claramente necessário e se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

Categoria de risco na Gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação:

A excreção de fumarato de dimetila ou de seus metabólitos no leite materno é desconhecida. O risco para

recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. É necessária uma decisão quanto à interrupção da amamentação ou do tratamento com fumarato de dimetila. O benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher devem ser considerados na avaliação.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade:

Não existem dados sobre os efeitos da fumarato de dimetila sobre a fertilidade humana. Dados de estudos pré-clínicos não sugerem que o fumarato de dimetila esteja associado a um maior risco de redução da fertilidade (ver a seção “Dados de segurança pré-clínica” no item 3. Características Farmacológicas).

Habilidade de dirigir e utilizar máquinas:

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas, mas nos estudos clínicos não foram observados efeitos que possam, potencialmente, afetar esta capacidade.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e azul brilhante.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Terapias antineoplásicas, imunossupressoras ou corticosteróides

Fumarato de dimetila não foi estudado em combinação com terapias anti-neoplásicas ou imunossupressoras, portanto, deve ser usado com cautela durante a administração concomitante com tais medicamentos. Em estudos clínicos de Esclerose Múltipla, o tratamento concomitante de surtos com uma terapêutica de curta duração com corticosteróides intravenosos não foi associada a um aumento clinicamente relevante de infecção.

Vacinas

A administração de vacinas não vivas pode ser considerada para pacientes em tratamento com fumarato de dimetila com base em um balanço entre benefícios e riscos.

Um estudo clínico foi realizado com 71 pacientes com RRMS. Foi avaliada a resposta imune de pacientes em tratamento por no mínimo 6 meses com fumarato de dimetila 240 mg, duas vezes ao dia (n=38) e de pacientes em tratamento com interferona não-peguilada por pelo menos 3 meses (n=33). As respostas imunes geradas por ambos os grupos foram comparáveis (definida como um aumento ≥ 2 vezes comparando os títulos de anticorpos antes e após a vacinação) para as vacinas toxoide tetânica e vacina meningocócica C polissacarídea conjugada. A resposta imune para diferentes sorotipos de uma vacina pneumocócica polissacarídea não conjugada variou para ambos os grupos de tratamento. Uma resposta imune positiva (definida como um aumento ≥ 4 vezes em títulos de anticorpos para as 3 vacinas mencionadas) foi alcançada por um menor número de pacientes em ambos os grupos de tratamento. Pequenas diferenças numéricas foram notadas a favor da interferona não-peguilada, considerando a resposta às vacinas toxoide tetânica e ao sorotipo 3 da vacina pneumocócica polissacarídea.

Não há dados clínicos disponíveis para avaliação de eficácia e segurança de vacinas vivas atenuadas em pacientes em tratamento com fumarato de dimetila. As vacinas vivas podem apresentar um maior risco de infecção clínica e não devem ser administradas a pacientes tratados com fumarato de dimetila a menos que, em casos excepcionais, este risco potencial seja superado pelo risco de o indivíduo não tomar a vacina.

Outros derivados do ácido fumárico

Durante o tratamento com fumarato de dimetila, a utilização simultânea de outros derivados do ácido

fumárico (tópico ou sistêmico) deve ser evitada.

Nos humanos, o fumarato de dimetila é extensivamente metabolizado por esterases antes de atingir a circulação sistêmica e metabolismo adicional ocorre através do ciclo de ácido tricarboxílico, sem envolvimento do sistema do citocromo P450 (CYP). Riscos potenciais de interação medicamentosa não foram identificados em estudos de inibição e indução de CYP *in vitro*, estudo da glicoproteína-P, ou estudos de ligação à proteínas de fumarato de dimetila e fumarato de monometila (principal metabólito de fumarato de dimetila).

Efeitos de outras substâncias no fumarato de dimetila

Medicamentos comumente usados em pacientes com Esclerose Múltipla, betainterferona 1a intramuscular e acetato de glatirâmer, foram clinicamente testados quanto às potenciais interações com fumarato de dimetila e não alteraram o perfil farmacocinético de fumarato de dimetila.

A administração de 325 mg (ou equivalente) de ácido acetilsalicílico com revestimento não entérico, 30 minutos antes da administração de fumarato de dimetila, ao longo de 4 dias de administração, não alterou o perfil farmacocinético de fumarato de dimetila e reduziu a ocorrência e gravidade do rubor em um estudo em voluntários saudáveis. No entanto, o uso a longo prazo de ácido acetilsalicílico não é recomendado para o tratamento do rubor. Os potenciais riscos associados à terapêutica com ácido acetilsalicílico devem ser considerados antes da administração concomitante de fumarato de dimetila (ver itens 8. Posologia e Modo de Usar, 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas).

Terapia concomitante com medicamentos nefrotóxicos (tais como aminoglicosídeos, diuréticos, AINEs ou lítio) pode aumentar o potencial de reações adversas renais (por exemplo, proteinúria) em pacientes utilizando fumarato de dimetila (ver item 9. Reações Adversas).

Os corticosteroides são conhecidos por sua ação imunossupressora, entretanto, em estudos clínicos de esclerose múltipla, o tratamento de surtos concomitante com corticosteroides por um curto período não foi associado com um aumento clinicamente relevante de infecção.

O consumo de quantidades moderadas de álcool não alterou a exposição a fumarato de dimetila e não foi associado a um aumento das reações adversas. O consumo de grandes quantidades de bebidas alcoólicas fortes não diluídas (mais de 30% de álcool por volume) pode levar ao aumento das taxas de dissolução de fumarato de dimetila e, portanto, pode aumentar a frequência de reações adversas gastrointestinais.

Efeitos do fumarato de dimetila em outras substâncias

Os estudos de indução CYP *in vitro* não demonstraram uma interação entre fumarato de dimetila e contraceptivos orais. No estudo *in vivo*, a co-administração de fumarato de dimetila e contraceptivos orais combinados (norgestimato e etinilestradiol) não demonstrou nenhuma alteração significativa de exposição ao contraceptivo oral. Estudos de interação não foram realizados com contraceptivos com outras progesteronas, no entanto efeitos de fumarato de dimetila, para este tipo de exposição, não são esperados.

População pediátrica:

Estudos de interação foram realizados somente em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fumarato de dimetila deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade. Os blisters devem ser mantidos dentro da embalagem para protegê-los da luz.

O prazo de validade de fumarato de dimetila é de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Fumarato de dimetila 120 mg são mini comprimidos revestidos brancos a quase brancos, preenchidos em cápsula de gelatina dura com tampa de cor verde e corpo de cor branca, impresso 'RDY' na tampa & '429' no corpo com tinta preta.

Fumarato de dimetila 240 mg são mini comprimidos revestidos brancos a off-white, preenchidos em cápsula de gelatina dura com tampa de cor verde e corpo de cor verde, impresso 'RDY' na tampa & '430' no corpo com tinta preta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento da esclerose múltipla.

Posologia:

A dose inicial é de 120 mg duas vezes ao dia. Após 7 dias, a dose deve ser aumentada para a dose de manutenção recomendada de 240 mg, duas vezes ao dia.

A redução temporária da dose para 120 mg, duas vezes por dia, pode reduzir a ocorrência de rubor e reações adversas gastrointestinais. Dentro de 1 mês, ou conforme orientação médica, a dose de manutenção recomendada de 240 mg, duas vezes por dia, deve ser retomada. A descontinuação de fumarato de dimetila deve ser considerada para pacientes que não toleram o retorno à dose de manutenção da terapia.

Fumarato de dimetila deve ser ingerido com alimentos (ver a seção “Propriedades Farmacocinéticas” no item 3. Características Farmacológicas). Para os pacientes que possam sofrer reações adversas gastrointestinais ou de rubor, a ingestão de fumarato de dimetila com alimentos pode melhorar a tolerabilidade (ver itens 5. Advertências e Precauções, 6. Interações Medicamentosas e 9. Reações Adversas).

Populações especiais

Idosos:

Nos estudos clínicos realizados com fumarato de dimetila, houve exposição limitada em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos e não incluíram um número suficiente de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens (ver a seção “Propriedades Farmacocinéticas” no item 3. Características Farmacológicas). Com base no mecanismo de ação do princípio ativo, não há razões teóricas que justifiquem a necessidade de ajuste de dose em idosos.

Insuficiência renal e hepática:

Fumarato de dimetila não foi estudado em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Com base em estudos de farmacologia clínica, não são necessários ajustes de dose (ver a seção “Propriedades Farmacocinéticas” no item 3. Características Farmacológicas). Fumarato de dimetila deve ser usado com cautela no tratamento de pacientes com insuficiência hepática ou renal graves (ver item 5. Advertências e Precauções).

População pediátrica:

A posologia é a mesma utilizada em adultos e em pacientes pediátricos com idade superior a 13 anos. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nos itens 2. Resultados de Eficácia, 3. Características Farmacológicas e 9. Reações Adversas.

Estão disponíveis dados limitados em crianças com idade entre 10 e 12 anos.

A segurança e eficácia de fumarato de dimetila em crianças com idade inferior a 10 anos não foram estabelecidas até o momento.

Modo de usar:

Para uso oral.

A cápsula ou o seu conteúdo não deve ser esmagado, dividido, dissolvido, chupado ou mastigado, pois o revestimento entérico dos microcomprimidos evita efeitos irritantes no trato gastrointestinal.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dose esquecida:

Ao esquecer ou perder uma dose, **não utilizar o dobro da dose** para compensar a dose esquecida.

A dose esquecida poderá ser tomada se houver pelo menos 4 horas de intervalo entre as doses. Caso contrário, esperar até a próxima dose programada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança:

As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 10\%$) para pacientes tratados com fumarato de dimetila foram rubor (35%) e eventos gastrointestinais (ou seja, diarreia (14%), náuseas (12%), dor abdominal (10%), dor abdominal superior (10%)). A ocorrência de rubor e de eventos gastrointestinais tende a iniciar-se numa fase precoce do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e em pacientes que sofrem de rubor e eventos gastrointestinais, estes eventos podem continuar a ocorrer, de forma intermitente, durante o tratamento com fumarato de dimetila. As reações adversas reportadas com maior frequência que levaram à descontinuação (incidência $>1\%$) de pacientes tratados com fumarato de dimetila foram rubor (3%) e eventos gastrointestinais (4%).

Em estudos clínicos fase 2 e 3 controlados por placebo e não controlados, um total de 2.513 pacientes receberam fumarato de dimetila por períodos de até 12 anos com uma exposição global equivalente a 11.318 pessoas-ano. Um total de 1.169 pacientes receberam pelo menos 5 anos de tratamento com fumarato de dimetila e 462 pacientes receberam pelo menos 10 anos de tratamento com fumarato de dimetila. A experiência em estudos clínicos não controlados é consistente com a experiência em estudos clínicos controlados por placebo.

Na experiência pós-comercialização, reações de hipersensibilidade, tais como urticária, angioedema e dificuldade em respirar foram relatadas após administração de fumarato de dimetila. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) ocorreu em situação de linfopenia grave e prolongada, após a administração de fumarato de dimetila.

Resumo tabulado de reações adversas:

As reações adversas mais frequentes nos pacientes tratados com fumarato de dimetila versus placebo são apresentadas abaixo. Estes dados foram obtidos a partir de dois estudos clínicos principais de Fase 3, controlados por placebo, duplo cegos, com um total de 1.529 pacientes tratados com fumarato de dimetila por até 24 meses, com uma exposição total de 2.371 pessoas-ano (ver item 2. Resultados de Eficácia). As frequências estão descritas na tabela abaixo, baseadas em 769 pacientes tratados com fumarato de dimetila 240 mg, duas vezes ao dia, e em 771 pacientes tratados com placebo.

As reações adversas são apresentadas nos termos preferenciais por classe de sistemas órgãos do MedDRA. A incidência de reações adversas abaixo foi expressa de acordo com as seguintes categorias:

- Muito comum ($\geq 1/10$)
- Comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$)
- Incomum ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)
- Rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)
- Muito rara ($<1/10.000$)
- Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Classificação do sistema de órgãos MedDRA	Reação adversa	Categoria de frequência
Infecções e infestações	Gastroenterite	Comum
	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) ¹	Desconhecida
	Herpes zoster ¹	Desconhecida
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Linfopenia	Comum
	Leucopenia	Comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Incomum
	Anafilaxia ¹	Desconhecida
	Dispneia ¹	Desconhecida
	Hipóxia ¹	Desconhecida
	Hipotensão ¹	Desconhecida
	Angioedema ¹	Desconhecida
Distúrbios do sistema nervoso	Sensação de queimação	Comum
Vasculopatias	Rubor	Muito comum
	Fogacho (ondas de calor)	Comum
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Rinorreia ¹	Desconhecida
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal superior	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Vômito	Comum
	Dispepsia	Comum
	Gastrite	Comum
	Disfunção gastrointestinal	Comum
Distúrbios hepatobiliares	Aumento da aspartato aminotransferase	Comum
	Aumento da alanina aminotransferase	Comum
	Lesão hepática induzida por medicamento ¹	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Comum
	Erupção cutânea	Comum
	Eritema	Comum
	Alopecia ¹	Desconhecida
Distúrbios renais e urinárias	Proteinúria	Comum
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensação de calor	Comum
Exames complementares de diagnóstico	Medição de corpos cetônicos na urina	Muito comum
	Presença de albumina na urina	Comum

	Diminuição da contagem de leucócitos	Comum
--	--------------------------------------	-------

¹Reações adversas ocorreram apenas durante a experiência pós-comercialização.

Descrição de reações adversas:

- Rubor

Nos estudos controlados com placebo, a incidência de rubor (34% versus 4%) e fogacho (7% versus 2%) foi maior em pacientes tratados com Fumarato de dimetila em comparação com placebo, respectivamente. O rubor é geralmente descrito como rubor ou fogacho (ondas de calor, “hot flushing”), mas pode incluir outros eventos (por exemplo, sensação de calor, vermelhidão, prurido e sensação de queimação). Eventos de rubor tendem a aparecer no começo do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e podem continuar a ocorrer intermitentemente ao longo do tratamento com Fumarato de dimetila. A maioria dos pacientes referiu rubor leve ou moderado. Em geral, 3% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila descontinuaram o tratamento por causa do rubor. O quadro de rubor grave que pode ser caracterizado por eritema generalizado, erupção cutânea e/ou prurido, foi observado em menos de 1% dos pacientes tratados com fumarato de dimetila (ver itens 8. Posologia e Modo de Usar, 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).

- Gastrointestinal

A incidência de eventos adversos gastrointestinais (por exemplo, diarreia [14% versus 10%], náuseas [12% versus 9%], dor abdominal superior [10% versus 6%], dor abdominal [9% versus 4%], vômitos [8% versus 5%] e dispepsia [5% versus 3%]) foi superior em pacientes tratados com Fumarato de dimetila em comparação com placebo, respectivamente. Os eventos gastrointestinais tendem a aparecer no começo do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e, podem continuar a ocorrer de forma intermitente durante o tratamento com fumarato de dimetila. Na maioria dos pacientes que sofreram eventos gastrointestinais, estes foram de gravidade leve ou moderada. Quatro por cento (4%) de pacientes tratados com Fumarato de dimetila descontinuaram devido a eventos gastrointestinais. A incidência de efeitos gastrointestinais graves, incluindo gastroenterite e gastrite, foi observada em 1% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

- Função hepática

Em estudos controlados por placebo, foram observadas elevações das transaminases hepáticas. A maioria dos pacientes com elevações apresentava valores de transaminases hepáticas que eram <3 vezes o LSN. O aumento da incidência de elevações das transaminases hepáticas em pacientes tratados com Fumarato de dimetila em relação ao placebo foi observado principalmente durante os primeiros 6 meses de tratamento. Elevações de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase ≥ 3 vezes o LSN foram observadas em 5% e 2% dos pacientes tratados com placebo e 6% e 2% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila, respectivamente. As descontinuações devido ao aumento de transaminases hepáticas foram <1% e semelhantes entre os pacientes tratados com Fumarato de dimetila ou placebo. Nos estudos controlados com placebo não foram observadas elevações das transaminases ≥ 3 vezes o LSN com elevações concomitantes em bilirrubina total >2 vezes o LSN.

Aumento das enzimas hepáticas e casos de lesão hepática induzida por medicamento (elevação das transaminases ≥ 3 vezes o limite superior do normal com elevações concomitantes em bilirrubina total >2 vezes o LSN) foram relatadas na experiência pós-comercialização após a administração de Fumarato de dimetila, e se resolveram com a descontinuação do tratamento.

- Renal

Em estudos controlados por placebo, a incidência da proteinúria foi superior em pacientes tratados com Fumarato de dimetila (9%) em comparação com placebo (7%). A incidência geral de eventos adversos renais e urinários foi semelhante entre os pacientes tratados com Fumarato de dimetila e placebo. Não ocorreram relatos de insuficiência renal grave. Na análise da urina, a porcentagem de pacientes com valores proteicos iguais ou superiores a 1+ foi semelhante para Fumarato de dimetila (43%) e pacientes tratados com placebo (40%). Tipicamente, as observações laboratoriais de proteinúria não foram progressivas. Em comparação com os pacientes tratados com placebo, observou-se que a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi superior em pacientes tratados com Fumarato de dimetila, incluindo os pacientes com 2 ocorrências consecutivas de proteinúria ($\geq 1+$).

- Linfopenia

Nos estudos controlados por placebo, a maioria dos pacientes (>98%) apresentou valores normais de linfócitos antes de iniciar o tratamento. Após o início do tratamento com Fumarato de dimetila, a média da contagem de linfócitos diminuiu durante o primeiro ano atingindo posteriormente uma estabilização. Em média, as contagens de linfócitos decresceram em, aproximadamente, 30% do valor inicial. As contagens linfocitárias médias e medianas mantiveram-se dentro dos limites normais. Observaram-se contagens linfocitárias $<0,5 \times 10^9/L$ em <1% dos pacientes tratados com placebo e em 6% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila. Observou-se uma contagem linfocitária $<0,2 \times 10^9/L$ em 1 paciente tratado com Fumarato de dimetila e em nenhum paciente tratado com placebo.

A incidência de infecções (58% versus 60%) e infecções graves (2% versus 2%) foi semelhante em pacientes tratados com placebo ou Fumarato de dimetila. Não foi observada uma maior incidência de infecções e de infecções graves em pacientes com contagens de linfócitos $<0,8 \times 10^9/L$ ou $<0,5 \times 10^9/L$. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) ocorreu em situação de linfopenia prolongada, moderada a grave, após a administração de Fumarato de dimetila (Ver item 5. Advertências e Precauções). Observou-se um aumento transitório nas contagens médias de eosinófilos durante os primeiros 2 meses de terapia.

Em estudos clínicos (ambos controlados e não controlados), 41% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila apresentaram linfopenia (definida nestes estudos como $<0,91 \times 10^9/L$). Linfopenia leve (contagem $\geq 0,8 \times 10^9/L$ e $<0,91 \times 10^9/L$) foi observada em 28% dos pacientes; linfopenia moderada (contagem $\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $<0,8 \times 10^9/L$) persistente por pelo menos seis meses foi observada em 10% dos pacientes; linfopenia severa (contagem $<0,5 \times 10^9/L$) persistente por pelo menos seis meses foi observada em 2% dos pacientes. No grupo com linfopenia severa, a maioria das contagens de linfócitos permaneceu $<0,5 \times 10^9/L$ em pacientes que continuaram o tratamento com Fumarato de dimetila.

Adicionalmente, em um estudo pós-comercialização, não-controlado, prospectivo, na semana 48 do tratamento com Fumarato de dimetila as células T CD4+ estavam com a contagem diminuída a um nível moderado (contagem de $\geq 0,2 \times 10^9/L$ a $<0,4 \times 10^9/L$) ou severo ($<0,2 \times 10^9/L$) em até 37% ou 6% dos pacientes (n=185), respectivamente, enquanto as células T CD8+ estavam reduzidas mais frequentemente em até 59% dos pacientes com contagem de $<0,2 \times 10^9/L$ e 25% dos pacientes com contagem de $<0,1 \times 10^9/L$.

Em estudos clínicos controlados e não controlados, os pacientes que descontinuaram a terapia com Fumarato de dimetila com contagens de linfócitos abaixo do limite inferior normal (LIN) foram monitorados quanto à recuperação da contagem de linfócitos para o LIN (ver item 3. Propriedades farmacodinâmicas).

- Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

Casos de infecções com o vírus John-Cunningham (JCV), causando Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), foram reportados com Fumarato de dimetila (ver seção 5. Advertências e Precauções). LMP pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Em um dos estudos clínicos, um paciente utilizando Fumarato de dimetila desenvolveu LMP, no contexto de linfopenia severa e prolongada (contagem de linfócitos predominantemente $<0,5 \times 10^9/L$, por 3,5 anos), com desfecho fatal. No cenário pós-comercialização, LMP também ocorreu na presença de linfopenia moderada e leve ($>0,5 \times 10^9/L$ a $<LIN$, conforme definido pelo intervalo de referência do laboratório local).

Em diversos casos de LMP com determinação de subconjuntos de células T no momento do diagnóstico da LMP, as contagens de células T CD8+ encontradas estavam diminuídas para $<0,1 \times 10^9/L$, enquanto a diminuição na contagem de células T CD4+ foi variável (oscilando entre $<0,05 \times 10^9/L$ para $0,5 \times 10^9/L$) e estavam mais correlacionadas com a gravidade geral da linfopenia ($<0,5 \times 10^9/L$ para $<LIN$). Consequentemente, a razão CD4+/CD8+ estava aumentada nestes pacientes.

Linfopenia moderada prolongada à severa parece aumentar o risco de LMP com Fumarato de dimetila, entretanto, LMP também ocorreu em pacientes com linfopenia leve. Adicionalmente, a maioria dos casos de LMP observados no cenário pós-comercialização ocorreu em pacientes >50 anos.

Infecções por herpes zoster foram reportadas com uso de Fumarato de dimetila. Em um estudo de extensão a longo prazo em andamento, no qual 1.736 pacientes com EM são tratados com Fumarato de dimetila, aproximadamente 5% apresentou um ou mais eventos de herpes zoster, a maioria dos quais foram de gravidade leve a moderada. A maioria dos pacientes, incluindo aqueles que apresentaram uma infecção grave de herpes zoster, apresentou contagem de linfócitos acima do limite mínimo normal. Na maioria dos pacientes com contagem de linfócitos abaixo do LIN, a linfopenia foi classificada como moderada ou severa. Na experiência pós-comercialização, a maioria dos casos de infecções com herpes zoster não foram graves e foram resolvidos com tratamento. Dados limitados estão disponíveis sobre a CAL em pacientes com infecção por herpes zoster na experiência pós-comercialização. Entretanto, quando reportados, a maioria dos pacientes apresentaram linfopenia moderada ($0,8 \times 10^9/L$ a $0,5 \times 10^9/L$) ou severa ($<0,5 \times 10^9/L$ a $0,2 \times 10^9/L$) (ver seção 5. Advertências e Precauções).

- Alterações laboratoriais

Em estudos controlados por placebo, a medida de corpos cetônicos urinários (1+ ou superior) foi superior em pacientes tratados com Fumarato de dimetila (45%) em comparação com placebo (10%). Não se observaram consequências clínicas indesejáveis nos ensaios clínicos.

Os níveis de 1,25-dihidroxitamina D diminuíram em pacientes tratados com Fumarato de dimetila em relação ao placebo (diminuição da porcentagem mediana desde o nível basal aos 2 anos de 25% versus 15%, respectivamente) e os níveis de hormônio da paratireoide (PTH) aumentaram em pacientes tratados com Fumarato de dimetila em comparação com o placebo (aumento da porcentagem mediana desde o nível basal aos 2 anos de 29% versus 15%, respectivamente). Os valores médios para ambos os parâmetros se mantiveram dentro do intervalo normal.

População pediátrica:

Em um estudo aberto, randomizado, ativo-controlado de 96 semanas em pacientes pediátricos com RRMS (n = 7 com idade entre 10 e 13 anos e n = 71 com idade entre 13 e 18 anos) foram tratados com 120 mg duas vezes por dia, durante 7 dias, seguido de 240 mg duas vezes por dia para o restante do tratamento. O perfil de segurança em pacientes pediátricos pareceu similar ao previamente observado em pacientes adultos. Distúrbios gastrointestinais, bem como distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais, e os eventos adversos de dor de cabeça e dismenorrea foram relatados com mais frequência ($\geq 10\%$) na população pediátrica do que na população adulta.

O desenho do estudo clínico pediátrico era diferente do desenho do estudo clínico controlado por placebo em adultos. Desta forma, uma contribuição para a diferença numérica nas reações adversas entre as populações pediátrica e adulta devido ao desenho do estudo clínico não pode ser desconsiderada.

Os seguintes eventos adversos foram reportados nas seguintes porcentagens na população pediátrica:

- Dor de cabeça foi reportado em 28% dos pacientes tratados com fumarato de dimetila *versus* 36% em pacientes tratados com betainterferona 1a.
- Desordens gastrointestinais foram reportadas em 74% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila *versus* 31% em pacientes tratados com betainterferona 1a. Dentre estas, dor abdominal e vômitos foram reportados com maior frequência com Fumarato de dimetila.
- Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais foram reportadas em 32% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila *versus* 11% em pacientes tratados com betainterferona 1a. Dentre estas, dor orofaríngea e tosse foram reportados com maior frequência com Fumarato de dimetila.
- Dismenorrea foi reportada em 17% dos pacientes tratados com Fumarato de dimetila *versus* 7% dos pacientes tratados com betainterferona 1a.

Em um pequeno estudo aberto, não controlado, de 24 semanas, em pacientes pediátricos com RRMS de idade entre 13 a 17 anos (120 mg duas vezes por dia, durante 7 dias, seguido de 240 mg duas vezes por dia para o restante do tratamento; população de segurança, n = 22), seguido por um estudo de extensão de 96 semanas (240 mg duas vezes ao dia; população de segurança, n = 20), o perfil de segurança pareceu similar ao observado em pacientes adultos.

Dados limitados estão disponíveis sobre crianças com idade entre 10 e 12 anos. A segurança e eficácia de Fumarato de dimetila em crianças com menos de 10 anos não foi estabelecida até o momento.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Casos de superdose com Fumarato de dimetila foram relatados. Os sintomas descritos nestes casos foram consistentes com o perfil conhecido de reações adversas do fumarato de dimetila. Não há nenhuma intervenção terapêutica conhecida que aumente a eliminação do Fumarato de dimetila e também não há um antídoto conhecido. Em caso de superdosagem, é recomendado que o tratamento de suporte sintomático seja iniciado, conforme indicado clinicamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5143.0091

Registrado por:

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.

Av. Guido Caloi, 1985 – Galpão11
Jd. São Luís – São Paulo –SP
CEP: 05802-140
CNPJ nº 03.978.166/0001-75

Importado por:

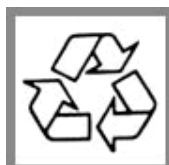
Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.
Aparecida de Goiânia - Brasil
CNPJ 03.978.166/0007-60

Produzido por:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd
FTO Unit PU-01, Devunipalavalasa, Índia

**USO SOB PRESCRIÇÃO.
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.**

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
0800 878 90 55
carebrasil@drreddys.com



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/03/2024.

FD_0426/BL- 02PS-G-MS

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versão (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Versão atual		10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Versão atual		10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Versão atual	Dizeres legais	VP/VPS	120 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 14 240 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 56
05/11/2025	1461916/25-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/11/2025	1461916/25-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/11/2025	Inclusão Inicial	VP/VPS	120 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 14 240 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 56