

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tecfidera 120 mg capsule rigide gastroresistenti  
Tecfidera 240 mg capsule rigide gastroresistenti

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule rigide gastroresistenti di Tecfidera da 120 mg

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 120 mg di dimetilfumarato.

Capsule rigide gastroresistenti di Tecfidera da 240 mg

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 240 mg di dimetilfumarato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente

Tecfidera 120 mg capsule rigide gastroresistenti

Capsule rigide gastroresistenti verdi e bianche, misura 0, con la stampa 'BG-12 120 mg', contenenti microcompresse.

Tecfidera 240 mg capsule rigide gastroresistenti

Capsule rigide gastroresistenti verdi, misura 0, con la stampa 'BG-12 240 mg', contenenti microcompresse.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tecfidera è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (vedere paragrafo 5.1 per importanti informazioni sulle popolazioni per le quali l'efficacia è stata dimostrata).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia

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

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

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

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

#### *Popolazioni speciali*

##### *Anziani*

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

##### *Compromissione renale ed epatica*

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

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Tecfidera nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 10 e i 18 anni non sono state ancora stabilite.

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Non esiste un utilizzo rilevante di Tecfidera nei bambini di età inferiore ai 10 anni per l'indicazione sclerosi multipla recidivante remittente.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Esami del sangue/analisi di laboratorio

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

Un danno epatico da farmaci, inclusi l'aumento degli enzimi epatici ( $\geq 3$  volte il limite superiore della norma (ULN)) e l'incremento dei livelli di bilirubina totale ( $\geq 2$  volte ULN), può derivare dal trattamento con dimetilfumarato. Il tempo all'insorgenza può essere immediato, di diverse settimane o più lungo. La risoluzione delle reazioni avverse è stata osservata dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda di valutare i livelli sierici delle aminotransferasi (ad es. alanina aminotransferasi

(ALT), aspartato aminotransferasi (AST)) e della bilirubina totale prima di iniziare e durante il trattamento, come clinicamente indicato.

I pazienti trattati con Tecfidera possono sviluppare una linfopenia severa e prolungata (vedere paragrafo 4.8). Dimetilfumarato non è stato studiato nei pazienti con una conta linfocitaria bassa pre-esistente ed è necessario prestare attenzione durante il trattamento di questi pazienti. Prima di iniziare il trattamento con Tecfidera, deve essere eseguito un emocromo completo aggiornato, compresi i linfociti. Qualora si riscontri una conta linfocitaria al di sotto del range normale, deve essere condotta un'attenta valutazione delle possibili cause prima di iniziare la terapia con Tecfidera.

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

Nei pazienti con conte linfocitarie  $<0,5 \times 10^9/L$  che persistono per oltre 6 mesi deve essere presa in considerazione l'interruzione di Tecfidera. Il rapporto beneficio/rischio della terapia deve essere riconsiderato in fase di discussione con il paziente nel contesto delle altre opzioni terapeutiche disponibili. Nell'ambito di tale rivalutazione, possono essere inclusi fattori clinici, nonché la valutazione di qualsiasi esame di laboratorio e di imaging. Qualora la terapia venga continuata nonostante la persistenza di una conta linfocitaria  $<0,5 \times 10^9/L$ , si consiglia di aumentare il livello di vigilanza (vedere inoltre il paragrafo sulla Leucoencefalopatia multifocale progressiva PML). È necessario controllare le conte linfocitarie fino al loro recupero. A seguito del recupero e in assenza di opzioni terapeutiche alternative, le decisioni riguardo all'eventualità di ricominciare o meno la terapia con Tecfidera dopo l'interruzione del trattamento si devono fondare sul giudizio clinico.

Nei pazienti con conte linfocitarie  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  e  $<0,8 \times 10^9/L$  per oltre 6 mesi, deve essere valutato il rapporto beneficio/rischio.

#### Risonanza magnetica per immagini (MRI)

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

#### Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML)

Con dimetilfumarato e altri medicinali contenenti fumarati, si sono verificati casi di PML nell'ambito di una linfopenia prolungata da moderata a severa. La PML è un'infezione opportunistica causata dal virus di John Cunningham (JCV), che può essere fatale o comportare una grave disabilità. La PML può verificarsi soltanto in presenza di un'infezione da JCV. Qualora vengano effettuati test sul JCV, si deve tenere in considerazione che l'influenza della linfopenia sull'accuratezza del test per gli anticorpi anti-JCV non è stata studiata nei pazienti trattati con dimetilfumarato. È inoltre necessario tenere presente che un test per la presenza di anticorpi anti-JCV negativo (in presenza di conte linfocitarie normali) non preclude la possibilità di infezione da JCV in futuro.

Al primo segno o sintomo indicativo di PML, Tecfidera deve essere sospeso e devono essere eseguite appropriate valutazioni diagnostiche. I sintomi della PML possono essere simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. I sintomi tipicamente associati alla PML sono vari, progrediscono nell'arco di giorni o settimane e comprendono debolezza progressiva di un lato del corpo o scarsa coordinazione degli arti, disturbi della vista e alterazioni del pensiero, della memoria e dell'orientamento che provocano confusione e cambiamenti della personalità.

#### Precedente trattamento con terapie immunosoppressive o immunomodulanti

Non sono stati effettuati studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di Tecfidera in pazienti che passano da altre terapie che modificano il decorso della malattia a Tecfidera. Il contributo di

precedenti terapie immunosoppressive nello sviluppo della PML nei pazienti trattati con dimetilfumarato non è noto. Quando i pazienti passano da un'altra terapia che modifica il decorso della malattia a Tecfidera, è necessario tenere in considerazione l'emivita e la modalità di azione dell'altra terapia per evitare un effetto additivo sul sistema immunitario e, al contempo, ridurre il rischio di riattivazione della sclerosi multipla.

Si consiglia un emocromo completo prima di iniziare il trattamento con Tecfidera e a intervalli regolari durante il trattamento (vedere Esami del sangue/analisi di laboratorio sopra).

Generalmente, la terapia con Tecfidera può essere iniziata immediatamente dopo l'interruzione dell'interferone o del glatiramer acetato.

#### Compromissione renale ed epatica severa

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

#### Patologia gastrointestinale attiva severa

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

#### Rossore (flushing)

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

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

#### Reazioni anafilattiche

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

#### Infezioni

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

infezioni al medico. I pazienti con infezioni gravi non devono iniziare il trattamento con Tecfidera fino alla risoluzione della(e) infezione(i).

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

#### Inizio del trattamento

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

Tecfidera non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari; tuttavia, negli studi clinici non sono stati rilevati effetti correlati a dimetilfumarato che potenzialmente influiscono su questa capacità.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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

Negli studi clinici controllati con placebo e non controllati, 2.468 pazienti in totale hanno ricevuto Tecfidera e sono stati seguiti per periodi fino a 4 anni con un'esposizione complessiva equivalente a 3.588 anni-persona. Circa 1.056 pazienti hanno ricevuto più di 2 anni di terapia con Tecfidera. L'esperienza negli studi clinici non controllati è coerente con l'esperienza negli studi clinici controllati con placebo.

##### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella di seguito sono riportate le reazioni avverse che sono state segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto ai pazienti trattati con placebo. Questi dati derivano da 2 studi clinici registrativi di Fase 3, in doppio cieco, controllati verso placebo, con un totale di 1.529 pazienti trattati con Tecfidera per un massimo di 24 mesi, con un'esposizione complessiva di 2.371 anni-persona (vedere paragrafo 5.1). Le frequenze descritte nella tabella sotto sono basate su 769 pazienti trattati con Tecfidera 240 mg due volte al giorno e 771 pazienti trattati con il placebo.

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

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

<b>Classificazione per sistemi e organi MedDRA</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Categoria di frequenza</b>
Infezioni ed infestazioni	Gastroenterite	Comune
	Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) <sup>1</sup>	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfocitopenia	Comune
	Leucopenia	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune
	Anafilassi <sup>1</sup>	Non nota
	Dispnea <sup>1</sup>	Non nota
	Ipossia <sup>1</sup>	Non nota
	Ipotensione <sup>1</sup>	Non nota
	Angioedema <sup>1</sup>	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Sensazione di bruciore	Comune
Patologie vascolari	Rossore ( <i>flushing</i> )	Molto comune



Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
	Vampata di calore	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	Dolore addominale superiore	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Vomito	Comune
	Dispepsia	Comune
	Gastrite	Comune
	Patologia gastrointestinale	Comune
Patologie epatobiliari	Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune
	Alanina aminotransferasi aumentata	Comune
	Danno epatico da farmaci <sup>1</sup>	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Eruzione cutanea	Comune
	Eritema	Comune
Patologie renali e urinarie	Proteinuria	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore	Comune
Esami diagnostici	Chetoni nelle urine	Molto comune
	Albumina urinaria presente	Comune
	Conta dei leucociti diminuita	Comune

<sup>1</sup> Reazioni avverse derivate esclusivamente dall'esperienza post-marketing

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Rossore*

Negli studi clinici controllati con placebo, l'incidenza del rossore (*flushing*) (34% verso 4%) e delle vampate di calore (7% verso 2%) è risultata aumentata nei pazienti trattati con Tecfidera rispetto a quelli trattati con il placebo, rispettivamente. Il flushing è in genere descritto come rossore o vampate di calore, ma può includere altri eventi (ad es. calore, arrossamento, prurito e sensazione di bruciore). Gli eventi di flushing tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e, nei pazienti che li manifestano, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l'intero trattamento con Tecfidera. La maggior parte dei pazienti con rossore ha avuto eventi di grado lieve o moderato. Complessivamente, il 3% dei pazienti trattati con Tecfidera ha interrotto il trattamento a causa di rossore. L'incidenza di rossore grave, che può essere caratterizzato da eritema generalizzato, eruzione cutanea e/o prurito, è stata osservata in meno dell'1% dei pazienti trattati con Tecfidera (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

##### *Gastrointestinali*

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

gravi, comprese gastroenterite e gastrite, è stata osservata nell'1% dei pazienti trattati con Tecfidera (vedere paragrafo 4.2).

### *Funzione epatica*

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

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

### *Linfopenia*

Negli studi clinici controllati verso placebo, nella maggior parte dei pazienti (>98%) i valori dei linfociti erano normali prima di iniziare la terapia. Una volta iniziato il trattamento con Tecfidera, le conte linfocitarie medie sono diminuite nel corso del primo anno e successivamente si sono stabilizzate. In media, le conte linfocitarie sono diminuite del 30% circa rispetto al valore basale. Le conte linfocitarie media e mediana sono rimaste entro i limiti normali. Conte linfocitarie <0,5x10<sup>9</sup>/l sono state osservate in <1% dei pazienti trattati con il placebo e nel 6% dei pazienti trattati con Tecfidera. Una conta linfocitaria <0,2x10<sup>9</sup>/l è stata osservata in un (1) paziente trattato con Tecfidera e in nessun paziente trattato con placebo.

Negli studi clinici (sia controllati che non controllati), il 9% dei pazienti ha avuto una conta linfocitaria  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  e < 0,8 x 10<sup>9</sup>/L per almeno sei mesi; il 2% di pazienti ha riportato una conta linfocitaria < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L per almeno sei mesi, e in questo gruppo la maggior parte delle conte linfocitarie è rimasta < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L con la continuazione della terapia.

Si sono verificati casi di PML nell'ambito di una linfopenia prolungata da moderata a severa (vedere paragrafo 4.4).

### *Anormalità di laboratorio*

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

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

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

## Popolazione pediatrica

La sicurezza di Tecfidera in pazienti pediatrici affetti da sclerosi multipla di età inferiore a 18 anni non è stata ancora stabilita. In un piccolo studio in aperto non controllato, della durata di 24 settimane, condotto in pazienti pediatrici affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente di età compresa tra 13 e 17 anni (120 mg due volte al giorno per 7 giorni, seguiti da 240 mg due volte al giorno per il restante periodo di trattamento; popolazione di sicurezza, n = 22), il profilo di sicurezza è apparso simile a quello osservato nei pazienti adulti.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci del sistema nervoso, codice ATC: N07XX09

#### Meccanismo d'azione

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

#### Effetti farmacodinamici

##### *Effetti sul sistema immunitario*

Negli studi preclinici e clinici, dimetilfumarato ha dimostrato proprietà anti-infiammatorie e immunomodulatorie. Il dimetilfumarato e il monometilfumarato, il principale metabolita del dimetilfumarato, hanno ridotto significativamente l'attivazione delle cellule del sistema immunitario e il successivo rilascio di citochine pro-infiammatorie in risposta agli stimoli infiammatori nei modelli preclinici. Negli studi clinici condotti su pazienti affetti da psoriasi, il dimetilfumarato ha influito sui fenotipi linfocitari tramite una sottoregolazione (*down-regulation*) dei profili delle citochine pro-infiammatorie (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>17), e ha favorito la produzione delle citochine anti-infiammatorie (T<sub>H</sub>2). Il dimetilfumarato ha dimostrato un'attività terapeutica in molteplici modelli di lesione infiammatoria e neuroinfiammatoria. Negli studi di Fase 3 nei pazienti con SM, durante il trattamento con Tecfidera, la conta linfocitaria media è diminuita in media del 30% circa rispetto al valore basale nel corso del primo anno, con una successiva fase di stabilizzazione.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 2

anni, [Studio 1 (DEFINE) con 1.234 soggetti e Studio 2 (CONFIRM) con 1.417 soggetti] in soggetti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR). In questi studi non sono stati inclusi soggetti con forme progressive di sclerosi multipla. L'efficacia (vedere la tabella sotto) e la sicurezza sono state dimostrate in soggetti con punteggi della scala EDSS (Expanded Disability Status Scale, Scala espansa dello stato di disabilità) compresi tra 0 e 5 incluso, che avevano avuto almeno 1 recidiva durante l'anno precedente la randomizzazione o, nelle 6 settimane precedenti la randomizzazione, avevano una risonanza magnetica (MRI) dell'encefalo che dimostrasse almeno una lesione captante gadolinio (Gd+). Nello Studio 2 è stato incluso un braccio di confronto a singolo cieco (*rater-blinded*, cioè il medico/lo sperimentatore che valuta la risposta al trattamento nello studio era in condizioni di cecità) di trattamento con glatiramer acetato.

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

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

Rispetto al placebo, i soggetti trattati con Tecfidera hanno avuto una riduzione clinicamente rilevante e statisticamente significativa su: la proporzione di soggetti con ricaduta a 2 anni, endpoint primario dello Studio 1; il tasso annualizzato di ricaduta a 2 anni, endpoint primario dello Studio 2.

Il tasso annualizzato di ricaduta per glatiramer acetato e placebo è stato pari a 0,286 e 0,401 rispettivamente nello Studio 2, corrispondente a una riduzione del 29% ( $p=0,013$ ), che è coerente con le informazioni prescrittive approvate.

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

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

<sup>a</sup>Tutte le analisi degli endpoint clinici erano secondo intenzione di trattamento (ITT, intent-to-treat);

<sup>b</sup>L'analisi MRI ha utilizzato la coorte MRI

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

Efficacia nei pazienti con alta attività di malattia:

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

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

## Popolazione pediatrica

Tecfidera è stato valutato in uno studio prospettico in aperto, non controllato, in 22 pazienti pediatrici con sclerosi multipla recidivante-remittente, di età compresa tra 13 e 17 anni (4 pazienti di età  $\leq 14$  anni). I soggetti hanno ricevuto Tecfidera 120 mg due volte al giorno per 7 giorni, seguiti da 240 mg due volte al giorno per 24 settimane. Il numero mediano di lesioni iperintense nuove o recentemente ingranditesi in T2 è variato da 2, nel periodo di valutazione pre-trattamento di 8 settimane, a 0 nelle 8 settimane finali del periodo di trattamento (variazione mediana -2,  $n = 16$ ). Questi dati devono essere considerati con cautela, con riferimento alle limitazioni del disegno dello studio (assenza di braccio di controllo, confronto pre-dose rispetto a post-dose) (vedere paragrafo 4.2).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

### Assorbimento

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

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

Nell'uomo, il dimetilfumarato viene ampiamente metabolizzato con meno dello 0,1% della dose escreto nelle urine come dimetilfumarato non modificato. Il dimetilfumarato viene inizialmente metabolizzato dalle esterasi, che sono ubiquitarie nell'apparato gastrointestinale, nel sangue e nei tessuti, prima di raggiungere la circolazione sistemica. Un ulteriore metabolismo avviene attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, senza alcun coinvolgimento del sistema del citocromo P450 (CYP). Uno studio sulla singola dose di 240 mg di  $^{14}C$ -dimetilfumarato ha identificato il glucosio come il metabolita predominante nel plasma umano. Altri metaboliti circolanti comprendevano l'acido fumarico, l'acido citrico e il monometilfumarato. Il metabolismo dell'acido fumarico a valle del suddetto percorso metabolico avviene attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, con esalazione di anidride carbonica ( $CO_2$ ) che funge da via principale di eliminazione.

## Eliminazione

L'esalazione di CO<sub>2</sub> è la principale via di eliminazione del dimetilfumarato e rappresenta il 60% della dose. L'eliminazione renale e fecale sono vie di eliminazione secondarie, e rappresentano rispettivamente il 15,5% e lo 0,9% della dose.

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

## Linearità

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

## Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

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

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

### *Popolazione pediatrica*

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

### *Compromissione renale*

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

### *Compromissione epatica*

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

## Mutagenesi

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

## Carcinogenesi

Gli studi di carcinogenicità del dimetilfumarato sono stati condotti per un massimo di 2 anni nei topi e nei ratti. Il dimetilfumarato è stato somministrato per via orale a dosi di 25, 75, 200 e 400 mg/kg/die ai topi, e a dosi di 25, 50, 100 e 150 mg/kg/die ai ratti. Nei topi, l'incidenza di carcinoma tubulare renale è risultata aumentata alla dose di 75 mg/kg/die, un'esposizione equivalente (AUC) alla dose umana raccomandata. Nei ratti, l'incidenza di carcinoma tubulare renale è risultata aumentata alla dose di 100 mg/kg/die, un'esposizione circa 2 volte superiore alla dose umana raccomandata. Non è nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo.

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

## Tossicologia

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

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

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

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

## Tossicità riproduttiva

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

È stato dimostrato che il dimetilfumarato attraversa la membrana placentare e entra nel sangue fetale dei ratti e dei conigli, con rapporti di concentrazione plasmatica fetale-materna compresi tra 0,48 e 0,64 e 0,1, rispettivamente. Non sono state osservate malformazioni nei ratti o nei conigli a qualsiasi dose di dimetilfumarato. La somministrazione di dimetilfumarato a dosi orali di 25, 100 e 250 mg/kg/die alle ratte gravide durante il periodo di organogenesi ha prodotto effetti avversi materni a 4 volte la dose raccomandata in base all'AUC, e basso peso fetale e ritardo



dell'ossificazione (metatarsi e falangi degli arti posteriori) a 11 volte la dose raccomandata in base all'AUC. Il peso fetale inferiore e il ritardo dell'ossificazione sono stati considerati secondari alla tossicità materna (riduzione di peso corporeo e di consumo di cibo).

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula (microcompresse con rivestimento enterico)

Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Talco  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato  
Trietil citrato  
Acido metacrilico – copolimero metilmetacrilato (1:1)  
Acido metacrilico – copolimero etilacrilato (1:1) dispersione 30%  
Simecicone  
Sodio laurilsolfato  
Polisorbato 80

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Titanio diossido (E171)  
Blu Brillante FCF (E133)  
Ossido di ferro giallo (E172)

#### Stampa sulla capsula (inchiostro nero)

Shellac  
Idrossido di potassio  
Ossido di ferro nero (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare i blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Capsule da 120 mg: 14 capsule in confezioni blister di PVC/PE/PVDC-PVC alluminio.

Capsule da 240 mg: 56 o 168 capsule in confezioni blister di PVC/PE/PVDC-PVC alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Biogen Idec Ltd  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
Regno Unito

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

EU/1/13/837/001

EU/1/13/837/002

EU/1/13/837/003

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 30 gennaio 2014

Data del rinnovo più recente:

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

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

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
DK-3400 Hillerod  
Danimarca

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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