

## **Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's, para o que é indicado e para o que serve?**

Fumarato de dimetila é indicado no tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente.

A esclerose múltipla (EM) é uma condição de longa duração que afeta o sistema nervoso central (SNC), incluindo o cérebro e a medula espinhal. A esclerose múltipla recorrente-remitente caracteriza-se por ataques repetidos (surto) de sintomas do sistema nervoso. Os sintomas variam de paciente para paciente, mas geralmente incluem dificuldades em andar, perdas de equilíbrio e dificuldades visuais. Estes sintomas podem desaparecer completamente quando o surto acaba, porém, algumas dificuldades podem permanecer.

## **Como o Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's funciona?**

Fumarato de dimetila parece funcionar impedindo que o sistema de defesa do corpo danifique o cérebro e medula espinhal. Isto pode ajudar a retardar o agravamento futuro da EM.

## **Quais as contraindicações do Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's?**

### **Não tome fumarato de dimetila:**

- Se você for alérgico à fumarato de dimetila ou a qualquer outro ingrediente presente na composição do medicamento.
- Se você suspeita de uma infecção cerebral rara chamada Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) ou se você tem LMP confirmada.

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

Fumarato de dimetila é contraindicado para pacientes com suspeita de uma infecção cerebral rara chamada Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) ou para os quais a LMP foi confirmada.

## **Como usar o Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's?**

Sempre use o medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Em caso de dúvidas, converse com seu médico.

Engula a cápsula inteira com um pouco de água. Não divida, esmague, dissolva, chupe ou mastigue a cápsula, pois isto pode causar algumas reações adversas.

Tome fumarato de dimetila com alimentos – pode ajudar a reduzir algumas das reações adversas muito comuns.

### **Dose de início de terapia**

- **120 mg, duas vezes ao dia.**
- Use a dose de início de terapia durante os primeiros 7 dias, ou conforme orientação médica, então utilize a dose de manutenção de terapia.

### **Dose de manutenção de terapia**

- **240 mg, duas vezes ao dia.**

A redução temporária da dose para 120 mg, duas vezes ao dia, pode reduzir a ocorrência de rubor (vermelhidão) e reações adversas gastrointestinais. Dentro de 1 mês, ou conforme orientação médica, a dose recomendada de 240 mg, duas vezes ao 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.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **O que devo fazer quando me esquecer de usar o Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's?**

Se você esquecer ou perder uma dose, não utilize o dobro da dose para compensar a dose esquecida.

Você pode tomar a dose esquecida se deixar pelo menos 4 horas de intervalo entre as doses. Caso contrário, espere até sua próxima dose programada.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## **Quais cuidados devo ter ao usar o Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's?**

Fumarato de dimetila pode afetar a sua contagem de glóbulos brancos, seus rins e fígado. Antes de iniciar o tratamento com fumarato de dimetila, seu médico solicitará exames de sangue para contagem do número de glóbulos brancos e verificará se os seus rins e fígado estão funcionando adequadamente. Seu médico solicitará estes exames periodicamente durante o tratamento. Se o seu número de glóbulos brancos diminuir durante o tratamento, o seu médico poderá considerar testes adicionais ou a interrupção do tratamento com fumarato de dimetila.

**Converse com seu médico antes de tomar fumarato de dimetila, se você apresentar:**

- Doença renal grave;
- Doença hepática grave;
- Uma doença do estômago ou intestino;
- Uma infecção grave (por exemplo, pneumonia);
- Uma hipersensibilidade (alergia) conhecida a ésteres do ácido fumárico.

Infecção por herpes *zoster* (cobreiro) pode ocorrer durante o tratamento com fumarato de dimetila. Em alguns casos ocorreram complicações sérias. Você deve informar o seu médico imediatamente se você suspeitar de qualquer sintomas de cobreiro.

Se você notar que seus sintomas de EM estão piorando (por exemplo: fraqueza e alterações na visão) ou se você observar algum sintoma novo, fale com o seu médico imediatamente porque estes podem ser sintomas de uma infecção cerebral rara chamada Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). LMP é uma condição séria, que pode levar a incapacidade grave e até à morte.

### **Uso por crianças e adolescentes**

As advertências e precauções listadas acima também se aplicam a crianças. Fumarato de dimetila pode ser utilizado em crianças e adolescentes com idade de 13 anos ou mais. Nenhum dado está disponível para crianças com idade abaixo de 10 anos.

### **Gravidez e amamentação**

Se você estiver grávida, amamentando, possivelmente grávida ou planejando uma gravidez, procure orientação de seu médico antes de utilizar este medicamento.

### **Gravidez**

Os dados sobre a utilização de fumarato de dimetila em mulheres grávidas são limitados. Não utilize fumarato de dimetila se estiver grávida a menos que tenha conversado com seu médico e esse medicamento seja claramente necessário para você.

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

### **Amamentação**

Desconhece-se se os ingredientes de fumarato de dimetila passam para o leite materno. Fumarato de dimetila não deve ser utilizado durante a amamentação. Seu médico irá ajudá-la a decidir se você deve interromper a amamentação ou interromper o tratamento com fumarato de dimetila. Isto envolve a avaliação entre o benefício de amamentar seu filho e o benefício do seu tratamento.

**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.**

#### **Habilidade de dirigir e utilizar máquinas**

O efeito de fumarato de dimetila na habilidade de dirigir e utilizar máquinas não é conhecido. Seu médico irá informá-lo se sua doença lhe permite dirigir veículos e utilizar máquinas com segurança.

**Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e azul brilhante que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.**

#### **Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's?**

Como todos os medicamentos, fumarato de dimetila pode causar reações adversas, embora estas não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Reações adversas graves**

Fumarato de dimetila pode diminuir a contagem de linfócitos (um tipo de glóbulo branco). A baixa contagem de glóbulos brancos pode aumentar o seu risco de infecção, incluindo o risco de uma infecção cerebral rara chamada de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). Casos de LMP ocorreram entre o 1º e o 5º anos de tratamento, portanto seu médico deve continuar a monitorar seus glóbulos brancos durante todo o tratamento, e você deve ficar atento a qualquer sintoma indicativo de LMP, conforme descritos abaixo. O risco de LMP pode ser maior caso você tenha tomado anteriormente algum medicamento que comprometa a funcionalidade do sistema imune do seu corpo.

#### **Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)**

Os sintomas da LMP podem ser similares aos de um surto de EM. Os sintomas podem incluir aparecimento ou piora do quadro de fraqueza em um lado do corpo; falta de coordenação; alterações na visão, de pensamento ou de memória; confusão

ou alterações na personalidade, ou dificuldades na fala e comunicação que durem por alguns dias. Portanto, se você notar que sua EM está piorando ou se você observar qualquer sintoma novo enquanto está em tratamento com fumarato de dimetila, é muito importante que você fale com seu médico o mais rapidamente possível. Fale também com seu parceiro ou cuidadores sobre o seu tratamento, pois os sintomas podem ocorrer sem que você perceba por si próprio.

**Procure o seu médico imediatamente se você sentir alguns destes sintomas.**

### **Reações alérgicas graves**

Estas reações são incomuns e podem afetar até 1 em 100 pessoas.

A frequência das reações alérgicas graves não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis (portanto, a mesma é não conhecida).

A vermelhidão da face ou do corpo (rubor) é uma reação adversa muito comum.

Entretanto, se você apresentar vermelhidão, acompanhada de erupções cutâneas ou urticárias e apresentar qualquer um desses sintomas, pode ser que você esteja apresentando uma reação alérgica grave (anafilaxia):

- Inchaço da face, lábios, boca ou língua (angioedema);
- Chiado, dificuldade na respiração ou falta de ar (dispneia, hipóxia);
- Tontura ou perda de consciência (hipotensão).

**Interrompa o tratamento com fumarato de dimetila e procure seu médico imediatamente.**

### **Outras reações adversas**

#### **Muito comuns**

Estas reações podem afetar mais de 1 em 10 pessoas:

- Vermelhidão no rosto ou corpo com sensação de calor, quente, queimação ou coceira (rubor);
- Diarreia;
- Mal-estar (náusea);
- Dor ou cólica estomacal.

**O uso deste medicamento com alimentos pode ajudar a reduzir as reações adversas acima.**

Substâncias chamadas cetonas, que são naturalmente produzidas pelo organismo, aparecem muito comumente no exame de urina durante o uso de fumarato de dimetila.

Fale com seu médico sobre como tratar estas reações adversas. Seu médico pode reduzir sua dose. Não reduza sua dose a menos que seu médico o oriente a reduzir.

### **Comuns**

Estas reações podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- Inflamação do revestimento do intestino (gastroenterite);
- Mal-estar (vômitos);
- Indigestão (dispepsia);
- Inflamação do revestimento do estômago (gastrite);
- Distúrbio gastrointestinal;
- Sensação de queimação;
- Ondas de calor, sensação de calor;
- Coceira na pele (prurido);
- Erupção cutânea;
- Manchas rosadas ou vermelhas na pele (eritema).

### **Reações adversas, que podem aparecer em testes de urina ou sangue:**

- Níveis baixos de glóbulos brancos (linfopenia, leucopenia) no sangue. Uma quantidade reduzida de glóbulos brancos pode significar que seu corpo está menos hábil em combater uma infecção. Se você tiver uma infecção grave (como pneumonia), converse com seu médico imediatamente;
- Proteínas (albumina) na urina;
- Aumento nos níveis de enzimas hepáticas (TGP, TGO) no sangue.

### **Incomuns**

Podem afetar 1 a cada 100 pessoas:

- Reações alérgicas (hipersensibilidade).

### **Desconhecida**

A frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

- Inflamação do fígado e aumento nos níveis das enzimas hepáticas (TGP ou TGO em combinação com a bilirrubina);
- Infecção por herpes *zoster* (cobreiro) com sintomas como bolhas, queimação, coceira ou dor na pele, tipicamente em um lado da parte superior do corpo ou no rosto, e outros sintomas como febre, fraqueza em estágios iniciais da infecção, seguidos por dormência, coceira ou manchas avermelhadas com dor forte;
- Corrimento nasal (rinorreia);
- Queda de cabelo.

### **Crianças (idade de 13 anos ou mais) e adolescentes**

Os efeitos adversos listados acima também se aplicam a crianças e adolescentes.

Alguns efeitos adversos foram reportados com maior frequência em crianças e adolescentes do que em adultos, por exemplo, dor de cabeça, dor de estômago ou cólicas estomacais, mal estar (vômitos), dor de garganta, tosse, e dores no período menstrual.

**Caso você tenha qualquer reação adversa, converse com seu médico ou farmacêutico. Isto inclui qualquer possível reação adversa não listada nesta bula.**

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

**Apresentações do Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's**

**Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.**

### **Cápsula dura de liberação retardada**

- 120 mg: Cada embalagem contém 14 cápsulas duras de liberação retardada.
- 240 mg: Cada embalagem contém 56 cápsulas duras de liberação retardada.

**Via oral.**

**Uso adulto e pediátrico acima de 13 anos.**

### **Qual a composição do Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's?**

**Cada cápsula de fumarato de dimetila de 120 mg contém:**

120 mg de fumarato de dimetila.

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

**Cada cápsula de fumarato de dimetila 240 mg contém:**

240 mg de fumarato de dimetila.

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

### **Superdose: o que acontece se tomar uma dose do Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's maior do que a recomendada?**

Contate imediatamente seu médico se você tomar muitos comprimidos de fumarato de dimetila. Você pode sentir reações adversas similares àquelas descritas no item “Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's?”.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**Interação medicamentosa: quais os efeitos de tomar Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's com outros remédios?**

**Informe seu médico ou farmacêutico caso esteja tomando, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, em especial:**

- Medicamentos que contenham ésteres do ácido fumárico (fumaratos), utilizados para tratar a psoríase;
- Medicamentos que afetam o sistema imunológico, incluindo quimioterápicos, imunossupressores, ou outros medicamentos usados para tratamento da esclerose múltipla;
- Medicamentos que afetam os rins, incluindo alguns antibióticos (utilizados para tratar infecções), diuréticos, certos tipos de analgésico (tais como ibuprofeno, outros anti-inflamatórios e medicamentos isentos de prescrição médica) e medicamentos que contenham lítio;
- O uso de fumarato de dimetila com certos tipos de vacinas (vacinas de vírus vivo atenuado) pode causar uma infecção e, portanto, deve ser evitada. Seu médico irá aconselhar se outros tipos de vacinas (qualquer vacina exceto as de vírus vivo atenuado) devem ser administradas;
- Os corticosteroides são conhecidos por sua ação imunossupressora (redução da atividade do sistema imune, de defesa). Nos estudos clínicos fumarato de dimetila foi usado simultaneamente (ao mesmo tempo) que os corticoides por via intravenosa (na veia) e não foram observados problemas de segurança. O uso simultâneo de corticoides e fumarato de dimetila só deve ser feito sob supervisão médica.

**Interação com alimentos e álcool**

O consumo acima de uma pequena quantidade (mais de 50 mL) de bebidas alcoólicas fortes (mais de 30% de álcool por volume) deve ser evitado dentro de

uma hora após tomar fumarato de dimetila, pois o álcool pode interagir com este medicamento. Isto pode causar uma inflamação do estômago (gastrite), principalmente em pessoas propensas a gastrite.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**Qual a ação da substância do Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's?**

### **Resultados de eficácia**

Dois estudos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, com duração de dois anos [Estudo 1 (DEFINE), com 1234 pacientes; Estudo 2 (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 2 foi avaliador-cego (o médico investigador que analisa a resposta do estudo é cego), utilizando acetato de glatirâmer como comparador.

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

No Estudo 1, 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  $\geq 2$  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 2, 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  $\geq 2$  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: parâmetro de avaliação primário do Estudo 1, na proporção de pacientes com surtos em 2 anos; e no parâmetro de avaliação primário no Estudo 2, com uma taxa de surtos anualizada aos 2 anos.

Os resultados de eficácia são mostrados na tabela abaixo.

	<b>(DEFINE)</b>		<b>(CONFIRM)</b>		
	<b>Placebo</b>	<b>TECFIDERA 240 mg, duas vezes ao dia</b>	<b>Placebo</b>	<b>TECFIDERA 240 mg, duas vezes ao dia</b>	<b>Acetato de glatirâmer</b>
<b>Parâmetros de avaliação clínica<sup>a</sup></b>					
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)	0,71 (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 <sup>#</sup>	0,156 <sup>#</sup>
Risco relativo (95% IC)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Proporção com progressão confirmada da incapacidade em 24 semanas	0,169	0,128 <sup>#</sup>	0,125	0,078 <sup>#</sup>	0,108 <sup>#</sup>
Risco relativo (95% IC)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
<b>Parâmetros de avaliação da Ressonância Magnética<sup>b</sup></b>					
Nº de pacientes	165	152	144	147	161
Número médio (mediana) de novas lesões T2 ou expansão 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 gadolinio 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)

<sup>a</sup>Todas as análises de parâmetros de avaliação clínica foram calculadas usando a população com intenção de tratar.

<sup>b</sup>Análises 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.

## **Eficácia em pacientes com alta atividade da doença**

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);
- 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).

## **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 ( $T_H1$ ,  $T_H17$ ) e induziu no sentido da produção anti-inflamatória ( $T_H2$ ). O Fumarato de Dimetila demonstrou atividade terapêutica em vários modelos de lesão inflamatória e neuroinflamatória. Em estudos de Fase 3, 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.

### **Efeitos nos 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  $T_{máx}$  de fumarato de monometila é de 2 a 2,5 horas. Como as cápsulas rígidas gastrorresistentes 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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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,  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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.

### **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  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 ubguas no trato gastrointestinal, sangue e tecidos, antes de atingir a circulação sistmica. Ocorre metabolização adicional por meio do ciclo do ácido tricarbxlico, sem envolvimento do sistema citocromo P450 (CYP). Um estudo de dose única de 240 mg de Fumarato de Dimetila marcado com  $^{14}C$  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 tricarbxlico, com a exalação de  $CO_2$  atuando como principal via de eliminação.

### **Eliminação**

A exalação de CO<sub>2</sub> é a principal via de eliminação do 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  $C_{máx}$  e AUC) em pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente (EMRR), 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.

### **População pediátrica**

A farmacocinética em pacientes com menos de 18 anos 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 esterasas, sem o envolvimento do sistema citocromo P450 (CYP450), a avaliação da farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática não foi realizada.

## **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.

### **Mutagenicidade**

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). Atrofia cortical foi observada em cães e macacos, e foi observada necrose de célula única e fibrose intersticial em macacos que receberam doses diárias orais de Fumarato de Dimetila durante 12 meses, com 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 6 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 reprodutiva**

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 e 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.

### **Como devo armazenar o Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's?**

Fumarato de dimetila deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

Não utilize fumarato de dimetila após o vencimento do prazo de validade impresso no rótulo e no cartucho. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês impresso na embalagem.

Não jogue medicamentos na pia, vaso sanitário ou lixo comum (doméstico). Pergunte ao farmacêutico como você deve descartar os medicamentos que não utiliza mais. Essas ações ajudarão a proteger o meio ambiente.

**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.**

### **Características do medicamento**

- 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **Dizeres Legais do Fumarato de Dimetila Dr. Reddy's**

Registro: 1.5143.0091

#### **Importado por:**

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.

Aparecida de Goiânia - Brasil

CNPJ 03.978.166/0007-60

#### **Registrado por:**

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.

Av. Guido Caloi, 1985 – Galpão 11

Jd. São Luís – São Paulo –SP

CEP: 05802-140

CNPJ nº 03.978.166/0001-75

#### **Produzido por:**

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

FTO Unit PU-01, Devunipalavalasa, Índia

**Venda sob prescrição.**