

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dimethyl fumarate Glenmark 120 mg
Dimethyl fumarate Glenmark 240 mg
tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Dimethyl fumarate Glenmark 120 mg

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 120 mg dimetyl-fumarátu.

Dimethyl fumarate Glenmark 240 mg

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 240 mg dimetyl-fumarátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula (gastrorezistentná kapsula).

120 mg: 20 mm, veľkosť 1, tvrdé želatínové kapsuly s bielym nepriehľadným telom s čiernym atramentom vytlačeným "307" a modrým vrchnákom s čiernym atramentom vytlačeným "G", naplnené bielymi až šedobielymi mini tabletami guľatého tvaru.

240 mg: 22 mm, veľkosť 0, tvrdé želatínové kapsuly s modrým telom s čiernym atramentom vytlačeným "308" a modrým vrchnákom s čiernym atramentom vytlačeným "G", naplnené bielymi až šedobielymi mini tabletami guľatého tvaru.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dimethyl fumarate Glenmark je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 13 rokov, ktorí majú roztrúsenú sklerózu s relaps-remitujúcim priebehom (*relapsing remitting multiple sclerosis/sclerosis multiplex, RRSM*).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou roztrúsenej sklerózy.

Dávkovanie

Začiatková dávka je 120 mg dvakrát denne. Po 7 dňoch sa má dávka zvýšiť na odporúčanú udržiavaciu dávku 240 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).

Ak pacient vynechá dávku, nesmie užiť dvojnásobnú dávku. Pacient môže užiť vynechanú dávku len v prípade, že medzi dávkami je odstup 4 hodiny. V inom prípade má pacient čakať až na ďalšiu plánovanú dávku.

Dočasné zníženie dávky na 120 mg dvakrát denne môže znížiť výskyt sčervenania a gastrointestinálnych nežiaducich reakcií. Do 1 mesiaca sa má obnoviť odporúčaná udržiavacia dávka 240 mg dvakrát denne.

Dimetyl-fumarát sa má užívať s jedlom (pozri časť 5.2). U pacientov, u ktorých sa môže vyskytnúť sčervenanie alebo gastrointestinálne nežiaduce reakcie, môže užívanie dimetyl-fumarátu s jedlom zlepšiť jeho tolerovanie (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Do klinických skúšaní s dimetyl-fumarátom bol zahrnutý obmedzený počet pacientov vo veku 55 rokov a starších, pričom nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a starších, aby sa dalo určiť, či reagujú inak ako mladší pacienti (pozri časť 5.2). Na základe mechanizmu účinku liečiva nie sú teoretické dôvody na úpravu dávky u starších osôb.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Dimetyl-fumarát nebol skúšaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Klinické farmakologické štúdie nenaznačujú potrebu úpravy dávky (pozri časť 5.2). U pacientov so závažným stupňom poruchy funkcie obličiek alebo pečene treba postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Dávkovanie u dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 13 rokov je rovnaké.

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov u detí vo veku od 10 rokov do 12 rokov. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale nie je možné vydať žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania.

Bezpečnosť a účinnosť dimetyl-fumarátu sa netýka detí mladších ako 10 rokov. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Kapsula sa má prehltnúť celá. Kapsula ani jej obsah sa nesmie drviť, deliť, rozpúšťať, cmúľať ani žuť, keďže mini tablety sú obalené gastrorezistentným obalom na zabránenie podráždenia gastrointestinálneho traktu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Suspektná alebo potvrdená progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krvné/laboratórne testy

Porucha funkcie obličiek

V klinických skúšaní boli u pacientov liečených dimetyl-fumarátom pozorované zmeny v renálnych laboratórnych testoch (pozri časť 4.8). Klinické dôsledky týchto zmien nie sú známe. Odporúča sa vyhodnotiť funkciu obličiek (napr. kreatinín, dusík močoviny v krvi a urinalýza) pred začiatkom liečby, po 3 a po 6 mesiacoch liečby, potom každých 6 až 12 mesiacov a podľa klinickej indikácie.

Porucha funkcie pečene

Liečba dimetyl-fumarátom môže viesť k poškodeniu pečene vyvolanému liekom, vrátane zvýšenia hladín pečeňových enzýmov (≥ 3 -násobok hornej hranice normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN)) a zvýšenia hladín celkového bilirubínu (≥ 2 -násobok ULN). K nástupu môže dôjsť okamžite, o niekoľko

týždňov alebo neskôr. Po ukončení liečby bol pozorovaný ústup nežiaducich reakcií. Pred začatím liečby a počas liečby, ak je to klinicky indikované, sa odporúča stanovenie sérových hladín aminotransferáz (napr. alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST)) a celkového bilirubínu.

Lymfocyty

U pacientov liečených dimetyl-fumarátom sa môže vyvinúť závažná dlhodobá lymfopénia (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby dimetyl-fumarátom sa musí vyšetriť aktuálny krvný obraz, vrátane lymfocytov.

Ak je počet lymfocytov pod normálnou hranicou, je potrebné dôkladne vyhodnotiť možné príčiny pred začatím liečby. Dimetyl-fumarát nebol skúšaný u pacientov, ktorí už mali znížený počet lymfocytov, a pri liečbe takýchto pacientov treba postupovať opatrne. Liečba by nemala byť začatá u pacientov s vážnou lymfopéniou (hladina lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$).

Po začatí liečby je nutné vyšetriť krvný obraz, vrátane lymfocytov, každé 3 mesiace.

U pacientov s lymfopéniou sa odporúča zvýšený dohľad z dôvodu zvýšeného rizika PML nasledovne:

- U pacientov s dlhodobou závažnou lymfopéniou (počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$), ktorá trvá dlhšie ako 6 mesiacov sa má liečba prerušiť.
- U pacientov s trvalým miernym poklesom absolútneho počtu lymfocytov medzi $\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $< 0,8 \times 10^9/l$ trvajúcim dlhšie ako 6 mesiacov je potrebné prehodnotiť pomer prínosu a rizika liečby liekom Dimetyl fumarate Glenmark.
- U pacientov s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou normálnych hodnôt (lower limit of normal, LLN), ako je definované referenčným rozmedzím v miestnom laboratóriu, sa odporúča pravidelné monitorovanie absolútneho počtu lymfocytov. Do úvahy je potrebné vziať ďalšie faktory, ktoré by mohli ešte viac zvýšiť individuálne riziko PML (pozri časť o PML nižšie).

Počet lymfocytov má byť sledovaný až do zotavenia pacienta (pozri časť 5.1). Po zotavení a pri nedostatku alternatívnych terapeutických možností má rozhodnutie o opätovnom začatí liečby dimetyl-fumarátom po jej prerušení vychádzať z klinického posúdenia.

Zobrazovanie magnetickou rezonanciou (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

Pred začatím liečby dimetyl-fumarátom má byť k dispozícii výsledok východiskového MRI vyšetrenia (zvyčajne nie starší ako 3 mesiace) ako referencia. Potreba ďalšieho MRI vyšetrenia sa má zvážiť v súlade s národnými a miestnymi odporúčaniami. MRI zobrazenie sa môže zvážiť v rámci zvýšeného sledovania pacientov so zvýšeným rizikom PML. V prípade klinického podozrenia na PML sa má ihneď na diagnostické účely vykonať MRI.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

PML bola hlásená u pacientov liečených dimetyl-fumarátom (pozri časť 4.8). PML je oportúnna infekcia spôsobená Johnovým-Cunninghamovým vírusom (JCV), ktorá môže byť fatálna alebo môže viesť k ťažkému zdravotnému postihnutiu.

Pri liečbe dimetyl-fumarátom a inými liekmi s obsahom fumarátov sa u pacientov s lymfopéniou (počet lymfocytov nižší ako LLN) vyskytli prípady PML. Predpokladá sa, že dlhotrvajúca, mierna až závažná lymfopénia zvyšuje riziko PML pri liečbe dimetyl-fumarátom, riziko však nemožno vylúčiť ani u pacientov s miernou lymfopéniou.

Ďalšie faktory, ktoré by mohli prispievať k zvýšeniu rizika PML u pacientov s lymfopéniou, sú:

- dĺžka liečby dimetyl-fumarátom. Prípady PML sa vyskytli približne po 1 až 5 rokoch liečby, presná súvislosť s dĺžkou liečby však nie je známa.
- výrazné zníženie počtu CD4+ a hlavne CD8+ T-lymfocytov, ktoré sú dôležité pre imunitnú obranu (pozri časť 4.8), a
- predchádzajúca imunosupresívna alebo imunomodulačná liečba (pozri nižšie).

Lekári majú zhodnotiť zdravotný stav svojich pacientov, aby určili, či príznaky naznačujú neurologickú poruchu, a ak áno, či sú tieto príznaky typické pre SM alebo prípadne naznačujú PML.

Pri prvom prejave alebo príznaku, ktorý naznačuje PML, sa má dimetyl-fumarát vysadiť a pomocou metódy kvantitatívnej polymerázovej reťazovej reakcie (polymerase chain reaction, PCR) vrátane stanovenia DNA vírusu JCV v mozgovomiechovom moku (cerebrospinal fluid, CSF) sa musia vykonať vhodné diagnostické vyšetrenia. Príznaky PML sa môžu podobat relapsu SM. Typické príznaky spájané s PML sú rôzne, vyvíjajú sa niekoľko dní až týždňov a zahŕňajú postupnú slabosť jednej polovice tela alebo nemotornosť končatín, poruchy videnia a zmeny v myslení, pamäti a orientácii vedúce k zmätenosti a zmenám osobnosti. Lekári majú byť zvlášť obozretní pri príznakoch naznačujúcich PML, ktoré si pacient nemusí všimnúť. Pacientom sa má tiež odporučiť, aby o svojej liečbe informovali svojho partnera alebo opatrovateľov, pretože si môžu všimnúť príznaky, ktoré si pacient neuvedomuje.

PML sa môže vyskytovať iba v prípade infekcie JCV. Je potrebné vziať do úvahy, že vplyv lymfopénie na presnosť testovania sérových protilátok proti vírusu JCV sa u pacientov liečených dimetyl-fumarátom neskúmal. Je potrebné tiež poznamenať, že negatívny test na protilátky proti vírusu JCV (za prítomnosti normálneho počtu lymfocytov) nevylučuje možnosť následnej infekcie JCV.

Ak sa u pacienta vyvinie PML, liečba dimetyl-fumarátom sa musí natrvalo ukončiť.

Predchádzajúca liečba zahŕňajúca imunosupresívne alebo imunomodulačné liečby

Neboli vykonané žiadne štúdie hodnotiace účinnosť a bezpečnosť dimetyl-fumarátu pri prechode pacientov z iných liekov modifikujúcich ochorenie na dimetyl-fumarát. Je možné, že k rozvoju PML u pacientov liečených dimetyl-fumarátom prispieva aj predchádzajúca imunosupresívna liečba.

Prípady PML boli hlásené u pacientov s rizikom PML skôr liečených natalizumabom. Lekári si majú byť vedomí, že v prípadoch PML, ktoré sa vyskytli po nedávnom ukončení liečby natalizumabom, nemusí byť prítomná lymfopénia.

Okrem toho sa väčšina potvrdených prípadov PML s dimetyl-fumarátom vyskytla u pacientov s predchádzajúcou imunomodulačnou liečbou.

Pri prechode pacientov z iných liekov modifikujúcich ochorenie na dimetyl-fumarát sa musí brať do úvahy eliminačný polčas a mechanizmus účinku predchádzajúcej liečby, aby sa predišlo dodatočným účinkom na imunitný systém a zároveň znížilo riziko reaktívacie SM. Odporúča sa vyšetrit krvný obraz pred začatím liečby dimetyl-fumarátom a pravidelne v priebehu liečby (pozri Krvné/laboratórne testy vyššie).

Závažná porucha funkcie obličiek alebo pečene

Dimetyl-fumarát nebol skúšaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene, preto je u týchto pacientov potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

Závažné aktívne gastrointestinálne ochorenie

Dimetyl-fumarát nebol skúšaný u pacientov so závažným aktívnym gastrointestinálnym ochorením, preto je u týchto pacientov potrebná opatrnosť.

Sčervenanie (návaly tepla)

Počas klinických skúšaní bolo u 34 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom zaznamenané sčervenanie. U väčšiny pacientov bolo sčervenanie mierneho až stredne závažného stupňa. Údaje zo skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi naznačujú, že sčervenanie spájané s dimetyl-fumarátom sú pravdepodobne sprostredkované prostaglandínmi. U pacientov s neúnosným sčervenaním môže byť prospešná krátkodobá liečba kyselinou acetylsalicylovou bez gastrozistentného obalu v dávke 75 mg (pozri časť 4.5). V dvoch skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi sa výskyt a závažnosť sčervenania počas obdobia liečby znížili.

Traja pacienti z celkovo 2 560 pacientov liečených dimetyl-fumarátom v klinických skúšaní mali závažné

príznaky sčervenania, ktoré boli pravdepodobne hypersenzitívnymi alebo anafylaktoidnými reakciami. Tieto nežiaduce reakcie neboli život ohrozujúce, ale viedli k hospitalizácii. Predpisujúci lekári i pacienti si majú byť vedomí tejto možnosti v prípade závažných prípadov sčervenania (pozri časti 4.2, 4.5 a 4.8).

Anafylaktické reakcie

Po podaní dimetyl-fumarátu boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady anafylaxie/anafylaktoidnej reakcie (pozri časť 4.8). Príznaky môžu zahŕňať dyspnoe, hypoxiu, hypotenziu, angioedém, vyrážku alebo urtikáriu. Mechanizmus anafylaxie indukovanej dimetyl-fumarátom nie je známy. Tieto reakcie sa väčšinou vyskytujú po prvej dávke, ale môžu sa tiež vyskytnúť kedykoľvek v priebehu liečby a môžu byť závažné a život ohrozujúce. Pacientov je potrebné poučiť, aby v prípade výskytu prejavov alebo príznakov anafylaxie prestali dimetyl-fumarát užívať a okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Liečba sa nemá znovu začať (pozri časť 4.8).

Infekcie

V placebom kontrolovaných skúšaniach 3. fázy bol výskyt infekcií (60 % oproti 58 %) a závažných infekcií (2 % oproti 2 %) podobný u pacientov liečených dimetyl-fumarátom ako u pacientov v skupine s placebom, v danom poradí. Avšak, ak sa u pacienta v dôsledku imunomodulačných vlastností dimetyl-fumarátu (pozri časť 5.1) rozvinie závažná infekcia, je potrebné zvážiť prerušenie liečby dimetyl-fumarátom a pred obnovením liečby sa majú prehodnotiť jej prínosy a riziká. Pacientov liečených dimetyl-fumarátom je potrebné poučiť, aby lekárovi hlásili príznaky infekcií. U pacientov so závažnými infekciami sa liečba dimetyl-fumarátom nemá začať, kým nie je/nie sú infekcia/ infekcie vyliečená/ vyliečené.

Nebol pozorovaný zvýšený výskyt závažných infekcií u pacientov s počtom lymfocytov $< 0,8 \times 10^9/l$ alebo $< 0,5 \times 10^9/l$ (pozri časť 4.8). Ak liečba pokračuje aj pri stredne závažnej až závažnej dlhotrvajúcej lymfopénii, riziko oportúnnych infekcií, vrátane PML, nemôže byť vylúčené (pozri časť 4.4 podčasť PML).

Infekcie vyvolané vírusom herpes zoster

V súvislosti s dimetyl-fumarátom boli hlásené prípady herpes zoster (pozri časť 4.8). Väčšina prípadov nebola závažná, boli však hlásené aj závažné prípady zahŕňajúce diseminovaný herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, infekciu nervového systému spôsobenú vírusom herpes zoster, herpes zoster meningoencephalitis a herpes zoster meningomyelitis. Tieto nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. Pacienti sa majú sledovať na prejavy a príznaky infekcie herpes zoster, najmä v prípadoch, keď je hlásený súčasný výskyt lymfocytopénie. V prípade výskytu infekcie herpes zoster je potrebné podať primeranú liečbu proti infekcii herpes zoster. U pacientov so závažnými infekciami je potrebné zvážiť prerušenie liečby do vyliečenia infekcie (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby

Liečba sa má začať postupne za účelom zníženia výskytu sčervenania (návalov tepla) a gastrointestinálnych nežiaducich reakcií (pozri časť 4.2).

Fanconiho syndróm

V súvislosti s liekom obsahujúcim dimetyl-fumarát v kombinácii s inými esterami kyseliny fumarovej boli hlásené prípady výskytu Fanconiho syndrómu. Včasná diagnóza Fanconiho syndrómu a ukončenie liečby dimetyl-fumarátom sú dôležité na prevenciu vzniku poškodenia obličiek a osteomalácie, pretože syndróm je zvyčajne reverzibilný. Najdôležitejšími prejavmi sú: proteinúria, glukozúria (s normálnymi hladinami cukru v krvi), hyperaminoacidúria a fosfatúria (možnosť súbežného výskytu s hypofosfatémiou). Progresia môže zahŕňať príznaky ako je polyúria, polydipsia a proximálna svalová slabosť. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť hypofosfatemická osteomalácia s nelokalizovanou bolesťou kostí, zvýšenie hladiny alkalického fosfatázy v sére a únavové zlomeniny kostí. Dôležité je, že Fanconiho syndróm sa môže vyskytnúť bez zvýšených hladín kreatinínu alebo zníženej rýchlosti glomerulárnej filtrácie. V prípade nejasných príznakov je potrebné zvážiť, či nejde o Fanconiho syndróm a majú sa vykonať príslušné vyšetrenia.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, to znamená, že je v podstate “bez sodíka”.

4.5 Liekové a iné interakcie

Anti-neoplastická, imunosupresívna alebo kortikosteroidná liečba

Dimetyl-fumarát nebol skúšaný v kombinácii s antineoplastickou alebo imunosupresívnou liečbou, preto je pri ich súbežnom podávaní potrebná opatrnosť. V klinických skúšaníach s roztrúsenou sklerózou nebola súbežná liečba relapsov krátkodobo podávanými intravenóznymi kortikosteroidmi spojená s klinicky relevantným nárastom infekcií.

Vakcíny

Počas liečby dimetyl-fumarátom je možné zvážiť súbežné podanie neživých očkovacích látok podľa národných očkovacích programov. V klinickom skúšaní zahŕňajúcom celkom 71 pacientov RRMS dosiahli pacienti, ktorým sa podávalo 240 mg dimetyl-fumarátu dvakrát denne počas najmenej 6 mesiacov (n=38) alebo nepegylovaný interferón počas najmenej 3 mesiacov (n=33) porovnateľnú imunitnú odpoveď (definovanú ako ≥ 2 - násobný vzostup titra protilátok po očkovaní oproti hodnote pred očkovaním) po podaní tetanového toxoidu (tzv. recall antigénu) a konjugovanej polysacharidovej vakcíny proti meningokoku C (neoantigén), zatiaľ čo imunitná odpoveď na rôzne sérotypy nekongjugovanej 23-valentnej polysacharidovej pneumokokovej vakcíny (antigén nezávislý od T lymfocytov) sa v oboch liečebných skupinách odlišovala. Pozitívna imunitná odpoveď, definovaná ako ≥ 4 -násobný vzostup titra protilátok na tieto tri očkovacie látky, sa dosiahla u menšieho počtu osôb v oboch liečebných skupinách. Boli zaznamenané malé číselné rozdiely v odpovedi na tetanový toxoid a pneumokokový polysacharid sérotypu 3 v prospech skupiny s nepegylovaným interferénom.

O účinnosti a bezpečnosti podania živých atenuovaných vakcín pacientom liečených dimetyl-fumarátom nie sú dostupné žiadne klinické údaje. V prípade živých vakcín môže byť zvýšené riziko klinickej infekcie a pacientom liečeným dimetyl-fumarátom sa nemajú podať, okrem zriedkavých prípadov, keď toto potenciálne riziko pre jednotlivca je považované za menšie ako riziko vyplývajúce z nezaočkovania.

Iné deriváty kyseliny fumarovej

Počas liečby dimetyl-fumarátom sa nemajú súbežne podávať deriváty kyseliny fumarovej (dermálne alebo systémovo).

U ľudí je dimetyl-fumarát intenzívne metabolizovaný esterázami ešte skôr, ako vstúpi do systémovej cirkulácie a jeho ďalšie metabolizovanie prebieha cez cyklus trikarboxylových kyselín bez účasti systému cytochrómu P450 (CYP). V *in vitro* štúdiách inhibície a indukcie CYP, štúdií P- glykoproteínu ani v štúdiách proteínovej väzby dimetyl-fumarátu a monometylfumarátu (primárny metabolit dimetyl-fumarátu) neboli identifikované potenciálne riziká vyplývajúce z liekovej interakcie.

Účinky iných látok na dimetyl-fumarát

Lieky bežne používané u pacientov s roztrúsenou sklerózou, ako intramuskulárny interferón beta-1a a glatiramer-acetát, boli klinicky testované na potenciálne interakcie s dimetyl-fumarátom a nezmenili farmakokinetický profil dimetyl-fumarátu.

Dôkazy zo štúdií so zdravými dobrovoľníkmi naznačujú, že sčervenanie spájané s dimetyl-fumarátom je pravdepodobne sprostredkované prostaglandínmi. V dvoch skúšaníach so zdravými dobrovoľníkmi podávanie 325 mg (alebo ekvivalentného množstva) kyseliny acetylsalicylovej bez gastrorezistentného obalu 30 minút pred podaním dimetyl-fumarátu počas 4 dní a počas 4 týždňov, v uvedenom poradí, neovplyvnilo farmakokinetický profil dimetyl-fumarátu. U pacientov s RRMS sa musia pred súbežným podaním dimetyl-fumarátu s kyselinou acetylsalicylovou zvážiť potenciálne riziká, spájané s touto liečbou. Dlhodobé (> 4 týždne) nepretržité podávanie kyseliny acetylsalicylovej sa neskúmalo (pozri časti 4.4 a 4.8).

Súbežná liečba nefrotoxickými liekmi (ako aminoglykozidy, diuretiká, nesteroidové antiflogistiká alebo lítium) môže zvýšiť potenciálne renálne nežiaduce reakcie (napr. proteinúria, pozri časť 4.8) u pacientov užívajúcich dimetyl-fumarát (pozri časť 4.4 Krvné/laboratórne testy).

Konzumovanie malých množstiev alkoholu nemalo vplyv na expozíciu dimetyl-fumarátu a nebolo spojené s nárastom nežiaducich reakcií. Je potrebné vyhnúť sa požívaniu veľkých množstiev silných alkoholických nápojov (viac ako 30 objemových percent alkoholu) počas jednej hodiny od užitia dimetyl-fumarátu, keďže alkohol môže viesť k vyššej frekvencii gastrointestinálnych nežiaducich reakcií.

Účinky dimetyl-fumarátu na iné látky

In vitro štúdie indukcie CYP nepreukázali interakciu medzi dimetyl-fumarátom a perorálnymi kontraceptívami. V *in vivo* štúdií súbežné podanie dimetyl-fumarátu s kombinovanou perorálnou antikoncepciou (norgestimát a etinylestradiol) nevyvolalo relevantnú zmenu v expozícii perorálnej antikoncepcii. Interakčné štúdie s perorálnou antikoncepciou obsahujúcou iné progestagény sa neuskutočnili, neočakáva sa však vplyv dimetyl-fumarátu na ich expozíciu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je stredne veľké množstvo údajov o používaní dimetyl-fumarátu u tehotných žien (300 až 1 000 výsledkov tehotenstva) na základe registra tehotenstiev a spontánných hlásení po uvedení lieku na trh. V registri tehotenstiev s dimetyl-fumarátom bolo zdokumentovaných 289 prospektívne zozbieraných výsledkov tehotenstva u pacientok s SM, ktoré boli vystavené dimetyl-fumarátu. Medián trvania expozície dimetyl-fumarátu bol 4,6 gestačného týždňa s obmedzenou expozíciou po šiestom gestačnom týždni (44 výsledkov tehotenstva). Expozícia dimetyl-fumarátu počas takejto skoršej gravidity nenaznačuje žiadnu malformačnú alebo feto/neonatálnu toxicitu v porovnaní s bežnou populáciou. Riziko dlhšej expozície dimetyl-fumarátu alebo expozície v neskorších štádiách tehotenstva nie je známe.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa odporúča neužívať dimetyl-fumarát počas gravidity. Dimetyl-fumarát sa má užívať počas gravidity iba v prípade, ak je jednoznačne potrebný a potenciálny prínos liečby prevyšuje potenciálne riziká pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dimetyl-fumarát alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemôže byť vylúčené. Treba urobiť rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo liečbu dimetyl-fumarátom. Je potrebné zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch dimetyl-fumarátu na ľudskú fertilitu. Údaje z predklinických štúdií nenaznačujú, že by s podávaním dimetyl-fumarátu vzrastalo riziko zníženia fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dimetyl-fumarát nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú sčervenanie (návaly tepla) (35 %), a gastrointestinálne príhody (t. j. hnačka (14 %), nevoľnosť (12 %), bolesť brucha (10 %), bolesť v hornej časti brucha (10 %)). Sčervenanie a gastrointestinálne príhody boli u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom sčervenania a gastrointestinálnych príhod môže k týmto udalostiam dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby dimetyl-fumarátom. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby boli

sčervenanie (3 %) a gastrointestinálne príhody (4 %).

V placebom kontrolovaných a nekontrolovaných klinických skúšaníach 2. a 3. fázy dostávalo dimetyl-fumarát celkovo 2 513 pacientov počas obdobia až 12 rokov s celkovou expozíciou ekvivalentnou 11 318 pacientorokom. Celkovo 1 169 pacientov bolo liečených dimetylfumarátom aspoň 5 rokov a 426 pacientov aspoň 10 rokov. Skúsenosti z nekontrolovaných klinických skúšaní sú zhodné so skúsenosťami z placebom kontrolovaných klinických skúšaní.

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie vyplývajúce z klinických skúšaní, postregistračných štúdií bezpečnosti a spontánných hlásení sú uvedené v tabuľke nižšie.

Nežiaduce reakcie sú uvádzané ako preferované termíny na základe tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA. Výskyt nežiaducich reakcií je vyjadrený podľa nasledovných kategórií:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie
Infekcie a nákazy	Gastroenteritída	Časté
	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)	Neznáme
	Herpes zoster	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfopénia	Časté
	Leukopénia	Časté
	Trombocytopénia	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita	Menej časté
	Anafylaxia	Neznáme
	Dyspnoe	Neznáme
	Hypoxia	Neznáme
	Hypotenzia	Neznáme
	Angioedém	Neznáme
Poruchy nervového systému	Pocit pálenia	Časté
Poruchy ciev	Sčervenanie	Veľmi časté
	Návaly tepla	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Rhinorea	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Nevoľnosť	Veľmi časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Veľmi časté
	Bolesť brucha	Veľmi časté
	Vracanie	Časté
	Dyspepsia	Časté
	Gastritída	Časté

	Porucha gastrointestinálneho traktu	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Časté
	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Časté
	Poškodenie pečene vyvolané liekom	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Erytém	Časté
	Alopécia	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pocit horúčavy	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Ketóny zistené v moči	Veľmi časté
	Albumín prítomný v moči	Časté
	Znížený počet bielych krviniek	Časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Sčervenanie

V placebom kontrolovaných skúšaniach bol u pacientov liečených dimetyl-fumarátom oproti pacientom na placebe pozorovaný vyšší výskyt sčervenania (34 % oproti 4 %) a návalov tepla (7 % oproti 2 %), v uvedenom poradí. Sčervenanie je obvykle popisované ako sčervenanie alebo nával tepla, ale môže zahŕňať aj iné prejavy (napr. pocit tepla, sčervenanie, svrbenie a pocit pálenia).

Sčervenanie bolo u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom sčervenania môže k týmto udalostiam dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby dimetyl-fumarátom. U väčšiny pacientov s výskytom sčervenania išlo o príhody mierneho až stredne ťažkého stupňa. Celkovo 3 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom ukončilo liečbu pre sčervenania. Výskyt závažných prípadov sčervenania, ktoré možno charakterizovať celkovým erytémom, vyrážkou a/alebo pruritom, bol pozorovaný u menej ako 1 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Výskyt gastrointestinálnych príhod (napr. hnačka [14 % oproti 10 %], nevoľnosť [12 % oproti 9 %], bolesť v hornej časti brucha [10 % oproti 6 %], bolesť brucha [9 % oproti 4 %], vracanie [8 % oproti 5 %] a dyspepsia [5 % oproti 3 %]) bol zvýšený u pacientov liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, v uvedenom poradí. Gastrointestinálne nežiaduce reakcie boli u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom gastrointestinálnych príhod môže k týmto príhodám dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby dimetyl-fumarátom. U väčšiny pacientov boli gastrointestinálne príhody mierneho až stredne ťažkého stupňa. Štyri percentá (4 %) pacientov liečených dimetyl-fumarátom ukončili liečbu pre gastrointestinálne nežiaduce reakcie. Výskyt závažných gastrointestinálnych príhod, vrátane gastroenteritídy a gastritídy, bol pozorovaný u 1 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom (pozri časť 4.2).

Funkcia pečene

Na základe údajov z placebom kontrolovaných skúšaní mala väčšina pacientov so zvýšenou koncentráciou hepatálnych transamináz koncentrácie < 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN). Častejší výskyt zvýšenia hepatálnych transamináz u pacientov liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní s placebom bol pozorovaný primárne počas prvých 6 mesiacov liečby. Zvýšenie koncentrácie alanínaminotransferázy

(ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) ≥ 3 -násobku ULN bolo pozorované u 5 % a 2 % pacientov na placebe a u 6 % a 2 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom. K ukončeniu liečby v dôsledku zvýšenia hepatálnych transamináz došlo u < 1 % prípadov pacientov liečených dimetyl-fumarátom alebo na placebe. V placebom kontrolovaných skúšaniach nebolo pozorované zvýšenie transamináz ≥ 3 -násobok ULN pri súčasnom zvýšení celkového bilirubínu > 2-násobok ULN.

Po uvedení lieku na trh boli po podaní dimetyl-fumarátu hlásené zvýšenia hladín pečeňových enzýmov a prípady poškodenia pečene spôsobené liekom (zvýšenie hladín transamináz ≥ 3 -násobok ULN pri súčasnom zvýšení celkového bilirubínu > 2-násobok ULN), ktoré ustúpili po prerušení liečby. Lymfopénia V placebom kontrolovaných skúšaniach mala väčšina (> 98 %) pacientov pred začiatkom liečby normálne hodnoty lymfocytov. Počas liečby dimetyl-fumarátom priemerné počty lymfocytov klesli v priebehu prvého roka a následne sa stabilizovali. V priemere došlo k 30 % zníženiu počtu lymfocytov oproti východiskovému stavu. Priemerná hodnota a medián počtu lymfocytov zostali v referenčnom intervale. Počty lymfocytov < $0,5 \times 10^9/l$ boli pozorované u < 1 % pacientov na placebe a u 6 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom. Počty lymfocytov < $0,2 \times 10^9/l$ boli pozorované u 1 pacienta liečeného dimetyl-fumarátom a u žiadneho pacienta na placebe.

V klinických skúšaniach (kontrolovaných aj nekontrolovaných) malo 41 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom lymfopéniu (definovanú v týchto skúšaniach ako < $0,91 \times 10^9/l$). Mierna lymfopénia (počet lymfocytov $\geq 0,8 \times 10^9/l$ až < $0,91 \times 10^9/l$) bola pozorovaná u 28 % pacientov; stredne závažná lymfopénia (počet lymfocytov $\geq 0,5 \times 10^9/l$ až < $0,8 \times 10^9/l$) pretrvávajúca najmenej šesť mesiacov bola pozorovaná u 11 % pacientov; závažná lymfopénia (počet lymfocytov < $0,5 \times 10^9/l$) pretrvávajúca najmenej šesť mesiacov bola pozorovaná u 2 % pacientov. V skupine so závažnou lymfopéniou pri pokračujúcej liečbe zostal počet lymfocytov väčšinou na úrovni < $0,5 \times 10^9/l$.

Okrem toho sa v nekontrolovanom, prospektívnom skúšaní po uvedení lieku na trh v 48. týždni liečby dimetyl-fumarátom (n = 185) počty CD4⁺ T-lymfocytov mierne (počet $\geq 0,2 \times 10^9/l$ až < $0,4 \times 10^9/l$) alebo výrazne (< $0,2 \times 10^9/l$) znížili až u 37 % alebo 6 % pacientov, pričom počet CD8⁺ T-lymfocytov sa častejšie znížil až u 59 % pacientov s počtom < $0,2 \times 10^9/l$ a 25 % pacientov s počtom < $0,1 \times 10^9/l$.

V kontrolovaných a nekontrolovaných klinických skúšaniach sa u pacientov, ktorí ukončili liečbu dimetyl-fumarátom s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou normálnych hodnôt (LLN), sledovalo obnovenie počtu lymfocytov na úroveň LLN (pozri časť 5.1).

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Pri liečbe dimetyl-fumarátom boli hlásené prípady infekcií JC vírusom (JCV) spôsobujúcich progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu (PML) (pozri časť 4.4). PML môže byť smrteľná alebo môže spôsobiť ťažké zdravotné postihnutie. V jednom klinickom skúšaní sa u jedného pacienta, ktorý užíval dimetyl-fumarát, vyvinula PML pri dlhotrvajúcej závažnej lymfopénii (počet lymfocytov prevažne < $0,5 \times 10^9/l$ po dobu 3,5 roka), prípad bol smrteľný. Po uvedení lieku na trh sa PML tiež vyskytla pri stredne závažnej a miernej lymfopénii (> $0,5 \times 10^9/l$ až < LLN, ako je definovaný referenčný interval v miestnom laboratóriu).

V niekoľkých prípadoch PML so stanovením podskupín T-lymfocytov sa v čase diagnózy PML zistilo, že počet CD8⁺ T-lymfocytov klesol na < $0,1 \times 10^9/l$, kým zníženie počtu CD4⁺ T-lymfocytov bolo rôzne (od < $0,05$ do $0,5 \times 10^9/l$) a viac korelovalo s celkovou závažnosťou lymfopénie (< $0,5 \times 10^9/l$ až < LLN). Následkom toho sa u týchto pacientov zvýšil pomer CD4⁺/CD8⁺.

Predpokladá sa, že dlhotrvajúca stredne závažná až závažná lymfopénia zvyšuje riziko PML pri liečbe dimetyl-fumarátom, PML sa však vyskytla aj u pacientov s miernou lymfopéniou. Okrem toho sa po uvedení lieku na trh väčšina prípadov PML vyskytla u pacientov vo veku > 50 rokov.

Infekcie Herpes zoster

V súvislosti s používaním dimetyl-fumarátu boli hlásené infekcie vyvolané vírusom herpes zoster.

V prebiehajúcom dlhodobom predĺženom skúšaní, v ktorom sa liečilo dimetyl-fumarátom 1 736 pacientov s SM, sa približne u 5 % vyskytla jedna alebo viac príhod infekcie herpes zoster, z ktorých 42 % bolo

miernych, 55 % stredne závažných a 3 % závažných. Čas do nástupu od prvej dávky dimetyl-fumarátom sa pohyboval od približne 3 mesiacov do 10 rokov. U štyroch pacientov sa vyskytli závažné udalosti, ktoré všetky ustúpili. Väčšina účastníkov štúdie vrátane tých, u ktorých sa vyskytla závažná infekcia vyvolaná vírusom herpes zoster, mala počet lymfocytov nad dolnou hranicou normálnych hodnôt.

U väčšiny osôb so súčasným počtom lymfocytov pod LLN bola lymfopénia hodnotená ako stredne závažná alebo závažná. Po uvedení lieku na trh nebola väčšina prípadov výskytu infekcie vyvolanej vírusom herpes zoster závažná a infekcia po liečbe ustúpila. K dispozícii sú len obmedzené údaje o absolútnom počte lymfocytov (absolute lymphocyte count, ALC) u pacientov s infekciou vyvolanou vírusom herpes zoster po uvedení lieku na trh. Z hlásení však vyplýva, že sa u väčšiny pacientov vyskytla stredne závažná ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $< 0,8 \times 10^9/l$) alebo závažná ($< 0,5 \times 10^9/l$ až $0,2 \times 10^9/l$) lymfopénia (pozri časť 4.4).

Laboratórne vyšetrenia mimo normy

V placebom kontrolovaných skúšaniach boli koncentrácie ketónov v moči (1+ alebo vyššie) vyššie u pacientov liečených dimetyl-fumarátom (45 %) v porovnaní s placebom (10 %). V klinických skúšaniach neboli pozorované žiadne neočakávané klinické následky.

Koncentrácie 1,25-dihydroxyvitamínu D sa znížili u pacientov liečených dimetyl-fumarátom v porovnaní s placebom (medián percentuálneho poklesu oproti východiskovej hodnote po 2 rokoch o 25 % v porovnaní s 15 %, v uvedenom poradí), zatiaľ čo koncentrácie paratyroidného hormónu (PTH) sa u pacientov liečených dimetyl-fumarátom zvýšili v porovnaní s placebom (medián percentuálneho nárastu oproti východiskovej hodnote po 2 rokoch o 29 % v porovnaní s 15 %, v uvedenom poradí). Priemerné hodnoty oboch parametrov zostali v normálnom rozsahu hodnôt.

Prechodné zvýšenie priemerného počtu eozinofilov bolo pozorované počas prvých dvoch mesiacov liečby.

Pediatrická populácia

V 96-týždňovom, otvorenom, randomizovanom, aktívne kontrolovanom skúšaní u pediatrických pacientov s RRSM (n = 7 vo veku od 10 rokov do menej ako 13 rokov a n = 71 vo veku od 13 rokov do menej ako 18 rokov) sa liečili 120 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 240 mg dvakrát denne počas zvyšného trvania liečby sa bezpečnostný profil u pediatrických pacientov zdal byť podobný profilu predtým sledovaného u dospelých pacientov.

Dizajn klinického skúšania u pediatrických pacientov sa líšil od dizajnu klinických skúšaní kontrolovaných placebom u dospelých. Preto nie je možné vylúčiť vplyv dizajnu klinického skúšania na numerické rozdiely v nežiaducich reakciách medzi pediatrickou a dospelou populáciou. Gastrointestinálne poruchy, ako aj respiračné, hrudné a mediastinálne poruchy a nežiaduce udalosti ako bolesti hlavy a dysmenorea boli častejšie hlásené (≥ 10 %) v pediatrickej populácii ako v populácii dospelých. Tieto nežiaduce udalosti boli u pediatrických pacientov hlásené v nasledujúcich percentách:

- Bolesť hlavy bola hlásená u 28 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom oproti 36 % pacientov liečených interferónom beta-1a.
- Gastrointestinálne poruchy boli hlásené u 74 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom oproti 31 % pacientov liečených interferónom beta-1a. Spomedzi nich boli pri dimetyl-fumaráte najčastejšie hlásené bolesti brucha a vracanie.
- Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína boli hlásené u 32 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom oproti 11 % pacientov liečených interferónom beta-1a. Spomedzi nich boli pri dimetyl-fumaráte najčastejšie hlásené bolesti orofaryngu a kašeľ.
- Dysmenorea bola hlásená u 17 % pacientok liečených dimetyl-fumarátom oproti 7 % pacientok liečených interferónom beta-1a.

V malom, otvorenom, nekontrolovanom skúšaní v trvaní 24 týždňov u pediatrických pacientov s RRSM vo veku 13 rokov až 17 rokov (120 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 240 mg dvakrát denne počas zvyšného trvania liečby; n = 22), po ktorej nasledovalo 96-týždňové predĺžené skúšanie (240 mg dvakrát denne; n = 20), sa bezpečnostný profil zdal byť podobný profilu pozorovanému u dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené prípady predávkovania dimetyl-fumarátom. Príznaky popisované v týchto prípadoch boli zhodné so známym profilom bezpečnosti dimetyl-fumarátu. Nie sú známe žiadne terapeutické zásahy, ktoré by mohli zlepšiť elimináciu dimetyl-fumarátu a nie je známe ani antidotum. V prípade predávkovania sa odporúča začať symptomatická podporná liečba podľa klinickej indikácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, iné imunosupresíva
ATC kód: L04AX07

Mechanizmus účinku

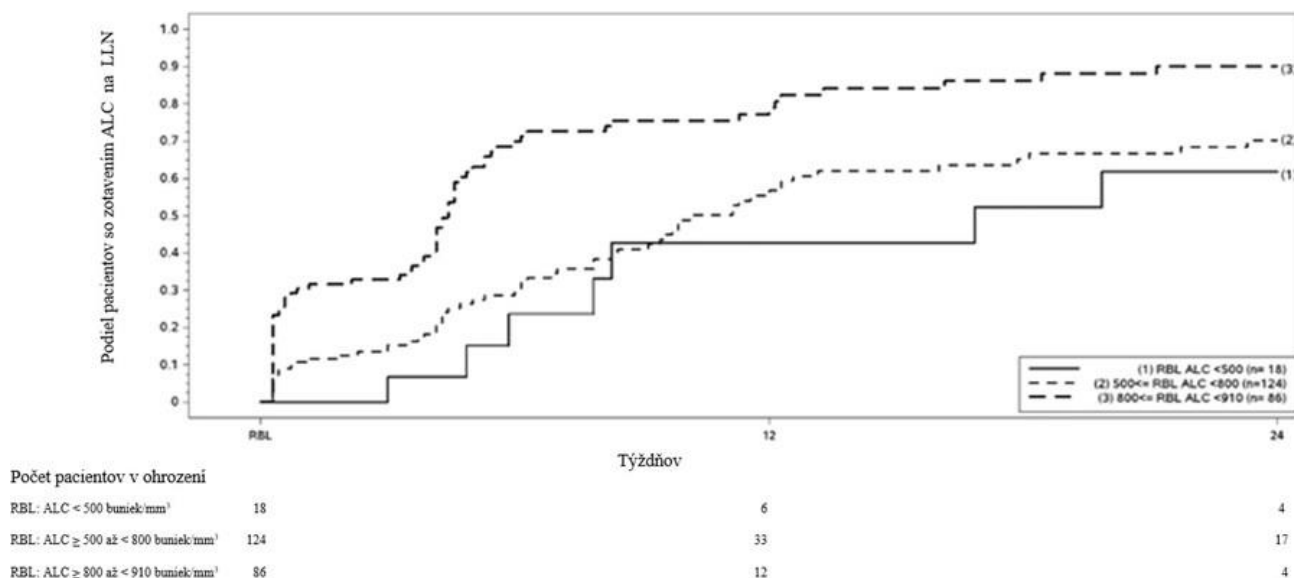
Mechanizmus terapeutických účinkov dimetyl-fumarátu pri roztrúsenej skleróze nie je ešte úplne známy. Predklinické štúdie naznačujú, že farmakodynamické pôsobenie dimetyl-fumarátu primárne sprostredkúva aktivácia transkripčnej dráhy nukleárneho faktora Nrf2 (Nuclear factor (erythroid- derived 2)-like 2). Dimetyl-fumarát preukázateľne vyvoláva u pacientov up-reguláciu Nrf2-dependentných antioxidačných génov (napr. NAD(P)H dehydrogenáza, chinón 1; [(NQO)]).

Farmakodynamické účinky

Účinky na imunitný systém

V predklinických a klinických štúdiách boli preukázané protizápalové a imunomodulačné vlastnosti dimetyl-fumarátu. Dimetyl-fumarát a monometylfumarát, primárny metabolit dimetyl-fumarátu, v predklinických modeloch významne redukovali zápalovými stimulmi indukovanú aktiváciu imunitných buniek a následné uvoľňovanie prozápalových cytokínov. V klinických skúšaníach u pacientov so psoriázou dimetyl-fumarát ovplyvňoval fenotypy lymfocytov prostredníctvom down-regulácie prozápalových skupín cytokínov (TH1, TH17) a modulácie smerom k protizápalovým cytokínom (TH2). Dimetyl-fumarát prejavoval terapeutický účinok vo viacerých modeloch zápalového a neurozápalového poškodenia. V skúšaníach 3. fázy (DEFINE, CONFIRM a ENDORSE) došlo u pacientov so SM po liečbe dimetyl-fumarátom k zníženiu počtu lymfocytov v priemere o približne 30 % oproti východiskovému stavu počas prvého roku liečby a potom sa dosiahol ustálený stav. V týchto skúšaníach sa u pacientov, ktorí prerušili liečbu dimetyl-fumarátom s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou normálnych hodnôt (LLN, $0,9 \times 10^9/L$), monitorovalo obnovenie počtu lymfocytov na LLN.

Obrázok 1 ukazuje podiel pacientov, u ktorých sa odhaduje, že dosiahnu LLN na základe Kaplanovej-Meierovej metódy bez dlhodobej závažnej lymfopénie. Základná hodnota zotavenia (*recovery baseline*, RBL) bola definovaná ako posledná ALC pri liečbe pred ukončením liečby dimetyl-fumarátom. Odhadovaný podiel pacientov zotavujúcich sa na úroveň LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) v 12. a 24. týždni, ktorí mali miernu, strednú alebo závažnú lymfopéniu pri RBL, sú uvedené v tabuľke 1, tabuľke 2 a tabuľke 3 s 95 % bodovými intervalmi spoľahlivosti. Štandardná odchýlka odhadu funkcie prežitia podľa Kaplanovej-Meierovej metódy sa stanovila na základe výpočtu pomocou Greenwoodovho vzorca.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova metóda; podiel pacientov zotavujúcich sa na LLN ≥ 910 buniek/mm³ ($0,9 \times 10^9/l$) z východiskovej hodnoty zotavenia (RBL)

Poznámka: 500 buniek/mm³, 800 buniek/mm³, 910 buniek/mm³ zodpovedá $0,5 \times 10^9/l$, $0,8 \times 10^9/l$ a $0,9 \times 10^9/l$.

Tabuľka 1: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov s miernou lymfopéniou pri východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahnu LLN, po vylúčení pacientov s dlhodobou závažnou lymfopéniou

Počet pacientov v riziku s miernou lymfopéniou ^a	Východisková hodnota n = 86	12. týždeň n = 12	24. týždeň n = 4
Podiel tých, ktorí dosiahli LLN (95 % IS)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^aPacienti s ALC < $0,9 \times 10^9/l$ a $\geq 0,8 \times 10^9/l$ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhodobou závažnou lymfopéniou.

Tabuľka 2: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov so stredne závažnou lymfopéniou pri východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahli LLN, po vylúčení pacientov s dlhodobou závažnou lymfopéniou

Počet pacientov v riziku s stredne závažnou lymfopéniou	Východisková hodnota	12. týždeň n = 33	24. týždeň n = 17
Podiel tých, ktorí dosiahli LLN (95 % IS)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^aPacienti s ALC < $0,8 \times 10^9/l$ a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhodobou závažnou lymfopéniou.

Tabuľka 3: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov so závažnou lymfopéniou pri východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahli LLN, po vylúčení pacientov s dlhodobou závažnou lymfopéniou

Počet pacientov v riziku so závažnou lymfopéniou ^a	Východisková hodnota n = 18	12. týždeň n = 6	24. týždeň n = 4
Podiel tých, ktorí dosiahli LLN (95 % IS)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^aPacienti s ALC < 800 a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhodobou závažnou lymfopéniou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli vykonané dve dvojročné, randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované skúšania (DEFINE s 1 234 pacientmi a CONFIRM s 1 417 pacientmi) u pacientov s RRSM. Pacienti s progresívnym priebehom SM neboli do týchto skúšaní zahrnutí.

Účinnosť (pozri tabuľku 4) a bezpečnosť boli preukázané u pacientov so skóre na rozšírenej stupnici stavu invalidity (Expanded Disability Status Scale, EDSS) v rozsahu od 0 do 5 vrátane, u ktorých došlo najmenej k 1 relapsu v roku pred randomizáciou alebo do 6 týždňov pred randomizáciou im bolo urobené vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou (MR), ktoré preukázalo aspoň jednu gadolínium enhancujúcu (Gd+) léziu. Skúšanie CONFIRM malo zaslepeného hodnotiteľa (t. j. skúšajúci lekár/investigátor hodnotiaci odpoveď na liečbu v štúdiu nevie, aká liečba bola použitá) a ako referenčný komparátor glatiramer- acetát.

V skúšaní DEFINE mali pacienti nasledujúce mediánové hodnoty vstupných parametrov: vek 39 rokov, dĺžka ochorenia 7,0 rokov, EDSS skóre 2,0. Navyše, 16 % pacientov malo EDSS skóre > 3,5; 28 % malo ≥ 2 relapsy v predchádzajúcom roku a 42 % dostávalo už predtým inú schválenú liečbu SM. V skupine MR 36 % pacientov zaradených do štúdie malo na začiatku Gd+ lézie (priemerný počet Gd+ lézií 1,4).

V skúšaní CONFIRM mali pacienti nasledujúce mediánové hodnoty vstupných parametrov: vek 37 rokov, dĺžka ochorenia 6,0 rokov, EDSS skóre 2,5. Navyše, 17 % pacientov malo EDSS skóre > 3,5; 32 % malo ≥ 2 relapsy v predchádzajúcom roku a 30 % dostávalo už predtým inú schválenú liečbu SM. V skupine MR 45 % pacientov zaradených do štúdie malo na začiatku Gd+ lézie (priemerný počet Gd+ lézií 2,4).

V porovnaní s placebo preukazovali pacienti liečeni dimetyl-fumarátom klinicky a štatisticky významné zníženie primárneho cieľového ukazovateľa v skúšaní DEFINE, čo bol pomer pacientov s relapsom po 2 rokoch liečby a primárneho cieľového ukazovateľa v skúšaní CONFIRM, čo bol ročný výskyt relapsov (*annualised relapse rate*, ARR) po 2 rokoch.

Tabuľka 4: Klinické a MRI ukazovatele v štúdiách DEFINE a CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl- fumarát 240 mg dvakrát denne	Placebo	Dimetyl- fumarát 240 mg dvakrát denne	Glatiramer -acetát

Klinické cieľové ukazovatele^a					
Počet pacientov	408	410	363	359	350
Ročný výskyt relapsov	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Pomer výskytov (95 % IS, interval spoľahlivosti)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Podiel relabujúcich	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Pomer rizika (95 % IS)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Podiel pacientov s potvrdenou progresiou invalidity v priebehu 12 týždňov	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Pomer rizika (95 % IS)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Podiel pacientov potvrdenou progresiou invalidity v priebehu 24 týždňov	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Pomer rizika (95 % IS)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MR cieľové ukazovatele^b					
Počet pacientov	165	152	144	147	161
Priemerný (medián) počet nových alebo novozväčšených T2 lézií v priebehu 2 rokov	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Priemerný pomer počtu lézií (95 % IS)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl-fumarát 240 mg dvakrát denne	Placebo	Dimetyl-fumarát 240 mg dvakrát denne	Glatiramer-acetát
Priemerný (medián) počet Gd zvýraznených lézií po 2 rokoch	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0) **
Pomer šancí (95 % IS)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)

Priemerný (medián) počet nových T1 hypointenzných lézií v priebehu 2 rokov	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Priemerný pomer počtu lézií (95 % IS)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aVšetky analýzy klinických cieľových ukazovateľov boli intent-to-treat (analýza podľa pôvodného zámeru liečby); ^bMRI analýza vychádzala z MRI kohorty pacientov.

*p-hodnota < 0,05; **p-hodnota < 0,01; ***p-hodnota < 0,0001; #štatisticky nevýznamné.

Do otvoreného, nekontrolovaného, 8-ročného, predĺženého skúšania (ENDORSE) bolo zaradených 1 736 vhodných pacientov s RRMS z pivotných skúšaní (DEFINE a CONFIRM). Primárnym cieľom skúšania bolo posúdiť dlhodobú bezpečnosť dimetyl-fumarátu u pacientov s RRMS. Z 1 736 pacientov sa približne polovica (909, 52 %) liečila 6 rokov alebo dlhšie. 501 pacientov bolo nepretržite liečených dimetyl-fumarátom 240 mg dvakrát denne vo všetkých 3 skúšaniach a 249 pacientov, ktorí boli predtým liečení placebom v skúšaniach DEFINE a CONFIRM, dostávalo liečbu 240 mg dvakrát denne v skúšaní ENDORSE. Pacienti, ktorí dostávali liečbu dvakrát denne nepretržite, boli liečení až 12 rokov.

Počas skúšania ENDORSE viac ako polovica všetkých pacientov liečených dimetyl-fumarátom 240 mg dvakrát denne nemala relaps. Pre pacientov nepretržite liečených dvakrát denne vo všetkých 3 skúšaniach bola upravená ARR 0,187 (95 % IS: 0,156, 0,224) v skúšaniach DEFINE a CONFIRM a 0,141 (95 % IS: 0,119, 0,167) v skúšaní ENDORSE. U pacientov predtým liečených placebom sa upravená ARR znížila z 0,330 (95 % IS: 0,266, 0,408) v skúšaniach DEFINE a CONFIRM na 0,149 (95 % IS: 0,116, 0,190) v skúšaní ENDORSE.

V skúšaní ENDORSE väčšina pacientov (> 75 %) nemala potvrdenú progresiu invalidity (meranú ako 6-mesačná trvalá progresia invalidity). Súhrnné výsledky z troch skúšaní preukázali, že pacienti liečení dimetyl-fumarátom mali zhodné a nízke miery potvrdennej progresie postihnutia s miernym zvýšením priemerného skóre EDSS v rámci skúšania ENDORSE. Hodnotenia MRI (do 6. roku, vrátane 752 pacientov, ktorí boli predtým zaradení do MRI kohorty skúšaní DEFINE a CONFIRM ukázali, že väčšina pacientov (približne 90 %) nemala žiadne Gd-enhancujúce lézie. Počas 6 rokov sa ročné upravený priemerný počet nových alebo novo sa zväčšujúcich T2 a nových T1 lézií zostal nízky.

Účinnosť u pacientov s vysokou aktivitou ochorenia:

V podskupine pacientov s vysokou aktivitou ochorenia v skúšaniach DEFINE a CONFIRM bol pozorovaný zhodný účinok liečby na výskyt relapsov, zatiaľ čo účinok na udržanie progresie invalidity do 3 mesiacov nebol jasne preukázaný. Pre potreby dizajnu týchto skúšaní bolo vysokoaktívne ochorenie definované nasledovne:

- pacienti s 2 alebo viacerými relapsmi počas jedného roka a s jednou alebo viacerými Gd-enhancujúcimi léziami na MRI mozgu (n = 42 v DEFINE; n = 51 v CONFIRM) alebo
- pacienti nereagujúci na riadnu a adekvátnu liečbu (najmenej jeden rok trvajúca liečba) interferónom beta, mali najmenej 1 relaps počas liečby v predchádzajúcom roku a najmenej 9 T2-hyperintenzívnych lézií na kraniálnom MRI alebo najmenej 1 Gd-enhancujúcu léziu, prípadne pacienti s nezmeneným alebo zvýšeným počtom relapsov v predchádzajúcom roku pri porovnaní s predchádzajúcimi 2 rokmi (n = 177 v DEFINE; n = 141 v CONFIRM).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť dimetyl-fumarátu u pediatrickej populácie s RRSM boli hodnotené v randomizovanom, otvorenom, aktívne kontrolovanom (interferónom beta-1a) skúšaní s dvomi paralelnými skupinami pacientov s RRSM vo veku od 10 rokov do 18 rokov. Randomizovaných bolo stopäťdesiat pacientov na liečbu dimetyl-fumarátom (240 mg perorálne dvakrát denne) alebo interferónom beta-1a (30 µg i.m. jedenkrát za týždeň) počas 96 týždňov. Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel pacientov bez nových alebo novozväčšených hyperintenzívnych lézií T2 na MRI mozgu v 96. týždni. Hlavným

sekundárnym cieľovým ukazovateľom bol počet nových alebo novozväčšených T2 hyperintenzívnych lézií na MRI mozgu v 96. týždni. Keďže pre primárny cieľový ukazovateľ neboli vopred naplánované žiadne potvrdzujúce hypotézy, uvádzajú sa deskriptívne štatistiky.

Podiel pacientov v populácii so zámerom liečiť (intention to treat, ITT) bez nových alebo novozväčšených T2 MRI lézií v 96. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou bol 12,8 % v skupine s dimetyl-fumarátom oproti 2,8 % v skupine s interferónom beta-1a. Priemerný počet nových alebo novozväčšených T2 lézií v 96. týždni v porovnaní s východiskovým stavom, upravený podľa východiskového počtu T2 lézií a veku (populácia ITT bez pacientov, ktorí nepodstúpili vyšetrenie MRI), bol 12,4 pri dimetyl-fumaráte a 32,6 pri interferóne beta-1a.

Pravdepodobnosť klinického relapsu do konca obdobia 96-týždňového otvoreného skúšania bola 34 % v skupine s dimetyl-fumarátom a 48 % v skupine s interferónom beta-1a.

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov (vo veku od 13 rokov do menej ako 18 rokov), ktorým bol podávaný dimetyl-fumarát, bol kvalitatívne zhodný s profilom, ktorý sa predtým pozoroval u dospelých pacientov (pozri časť 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri perorálnom podaní dimetyl-fumarátu dochádza k rýchlej predsystémovej hydrolýze účinkom esteráz a k premene na primárny metabolit, monometyl-fumarát, ktorý je tiež aktívny. Po perorálnom podaní dimetyl-fumarátu ho v plazme nemožno namerať. Všetky farmakokinetické analýzy dimetyl-fumarátu sa preto robia na základe plazmatických koncentrácií monometylfumarátu. Farmakokinetické údaje boli získané od pacientov s roztrúsenou sklerózou a od zdravých dobrovoľníkov.

Absorpcia

Hodnota t_{max} monometylfumarátu je 2 až 2,5 hodín. Keďže tvrdé gastrorezistentné kapsuly s dimetyl-fumarátom obsahujú mini tablety, ktoré sú chránené gastrorezistentným obalom, k absorpcii dochádza, až keď opustia žalúdok (obvykle za menej ako 1 hodinu). Po podaní 240 mg dvakrát denne s jedlom bol medián maximálnej koncentrácie (C_{max}) 1,72 mg/l a celková expozícia vyjadrená ako plocha pod krivkou (AUC) 8,02 h.mg/l u pacientov s roztrúsenou sklerózou. Celkovo sa C_{max} a AUC v skúšanom rozsahu dávok (120 mg až 360 mg) zvyšovali približne priamo úmerne s dávkou. Pacientom s roztrúsenou sklerózou boli dve 240 mg dávky podané s časovým odstupom 4 hodín v rámci dávkovacieho režimu trikrát denne. To vyvolalo minimálnu akumuláciu expozície so zvýšením mediánu C_{max} o 12 % v porovnaní s dávkovaním dvakrát denne (1,72 mg/l pre dávkovanie dvakrát denne v porovnaní s 1,93 mg/l pri dávkovaní trikrát denne) bez akýchkoľvek bezpečnostných dôsledkov.

Jedlo nemá na expozíciu dimetyl-fumarátu klinicky významný účinok. Dimetyl-fumarát sa však má užívať s jedlom na zlepšenie tolerancie pri sčervenaní a gastrointestinálnych nežiaducich udalostiach (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem po perorálnom podaní 240 mg dimetyl-fumarátu sa pohybuje medzi 60 l a 90 l. Proteíny v ľudskej plazme viažu 27 % až 40 % monometyl-fumarátu.

Biotransformácia

U ľudí je dimetyl-fumarát vo veľkej miere metabolizovaný, pričom v moči sa v nezmenenej forme dimetyl-fumarátu vylúči menej ako 0,1 % dávky. Skôr, ako sa dostane do systémovej cirkulácie, metabolizovanie začína účinkom esteráz, ktoré sú prítomné v gastrointestinálnom trakte, v krvi a tkanivách. Ďalej sa metabolizuje cyklom trikarboxylových kyselín bez účasti systému cytochrómu P450 (CYP). V štúdií s jednorazovou dávkou 240 mg ^{14}C -značeného dimetyl-fumarátu bola zistená v krvnej plazme glukóza ako prevažujúci metabolit. Iné obehové metabolity boli kyselina fumarová, kyselina citrónová a monometylfumarát. Metabolická dráha kyseliny fumarovej zahŕňa cyklus trikarboxylových kyselín, pričom

ako primárna cesta eliminácie slúži vydychovanie CO₂.

Eliminácia

Vydychovanie CO₂ je primárnou cestou vylučovania dimetyl-fumarátu z tela, vylúči sa ním 60 % dávky. Eliminácia renálnou cestou a stolicou sú sekundárne spôsoby eliminácie, ktorými sa vylúči 15,5 % a 0,9 % dávky, v uvedenom poradí.

Terminálny polčas monometylfumarátu je krátky (asi 1 hodina) a po 24 hodinách u väčšiny osôb už v systéme necirkuluje žiadny monometyl-fumarát. Nedochádza k akumulácii pôvodného liečiva alebo monometylfumarátu ani po opakovanom podaní dimetyl-fumarátu podľa terapeutického režimu.

Linearita

Expozícia dimetyl-fumarátu sa zväčšuje približne lineárne s dávkou pri jednorazovej dávke aj po opakovaných dávkach v skúmanom rozsahu 120 mg až 360 mg.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Hoci na základe výsledkov analýzy rozptylu (ANOVA) je u pacientov s RRSM základnou premennou vo vzťahu k expozícii (zistené podľa C_{max} a AUC) telesná hmotnosť, v klinických skúšaníach nemala vplyv na hodnotené kritériá bezpečnosti a účinnosti.

Pohlavie a vek nemali významný klinický vplyv na farmakokinetiku dimetyl-fumarátu. Farmakokinetika nebola skúmaná u pacientov vo veku 65 rokov a starších.

Porucha funkcie obličiek

Pretože je renálna cesta iba sekundárnym spôsobom vylučovania dimetyl-fumarátu a podieľa sa na vylúčení menej ako 16 % podanej dávky, hodnotenie farmakokinetiky u osôb s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnilo.

Porucha funkcie pečene

Keďže sú dimetyl-fumarát a monometylfumarát metabolizované esterázami bez účasti systému CYP450, hodnotenie farmakokinetiky u osôb s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnilo.

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil 240 mg dimetyl-fumarátu dvakrát denne sa hodnotil v malom, otvorenom, nekontrolovanom skúšaní u pediatrických pacientov s roztrúsenou sklerózou s relaps-remitujúcim priebehom (RRSM) vo veku 13 až 17 rokov (n=21). Farmakokinetika dimetylfumarátu u týchto dospievajúcich pacientov bola podobná profilu predtým pozorovanému u dospelých pacientov (C_{max}: 2,00 ± 1,29 mg/l; AUC_{0-12h}: 3,62 ± 1,16 h.mg/l, čo zodpovedalo celkovej dennej AUC, ktorá bola 7,24 h.mg/l).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie popísané v častiach Toxikológia a Reprodukčná toxicita nižšie neboli pozorované v klinických skúšaníach, ale boli pozorované na zvieratách pri expozičných hladinách, ktoré sú podobné klinickým expozičným hladinám.

Genotoxicita

Dimetyl-fumarát a monometyl-fumarát boli negatívne v sérii testov *in vitro* (Amesov test, test chromozómových aberácií v cicavčích bunkách). Dimetyl-fumarát bol negatívny v *in vivo* mikronukleárnom teste na potkanoch.

Karcinogenéza

Štúdie karcinogenity dimetyl-fumarátu v trvaní do 2 rokov boli uskutočnené na myšiach a potkanoch. Dimetyl-fumarát bol podávaný perorálne v dávkach 25, 75, 200 a 400 mg/kg/deň myšiam a v dávkach 25, 50, 100 a 150 mg/kg/deň potkanom.

U myší sa zvýšil výskyt renálneho tubulárneho zhubného nádoru pri dávke 75 mg/kg/deň, čo zodpovedá expozícii (AUC) pri odporúčanej dávke u človeka. U potkanov sa zvýšil výskyt renálneho tubulárneho zhubného nádoru a testikulárneho adenómu z Leydigových buniek pri dávke 100 mg/kg/deň, čo zodpovedá dvakrát vyššej expozícii, ako je odporúčaná dávka u človeka. Význam týchto zistení z hľadiska rizika pre človeka nie je známy.

Výskyt papilómu skvamózných buniek a karcinómu bezžľazovej časti žalúdka (predžalúdka) sa zvýšil u myší pri expozícii ekvivalentnej odporúčanej dávke u človeka a u potkanov pri nižšej expozícii ako je odporúčaná dávka u človeka (na základe AUC). Predžalúdky hlodavcov nie sú podobné žiadnej anatomickej štruktúre človeka.

Toxikológia

Predklinické štúdie na hlodavcoch, králikoch a opiciach sa uskutočnili so suspenziou dimetyl-fumarátu (dimetyl-fumarát v 0,8 % hydroxypropylmetylcelulóze) podávanej perorálnou sondou do žalúdka. Uskutočnila sa štúdia dlhodobého podávania na psoch, počas ktorej bola perorálne podávaná kapsula s dimetyl-fumarátom.

Po opakovanom perorálnom podávaní dimetyl-fumarátu myšiam, potkanom, psom a opiciam boli pozorované zmeny na obličkách. U všetkých druhov bola pozorovaná regenerácia tubulárneho epitelu obličiek, naznačujúca možnosť poškodenia. U potkanov celoživotné dávkovanie viedlo k hyperplázii renálnych tubulov (2-ročná štúdia). U psov, ktorí dostávali denné perorálne dávky dimetyl-fumarátu počas 11 mesiacov sa vypočítaná hladina dávky, pri ktorej sa pozorovala kortikálna atrofia, rovnala trojnásobku odporúčanej dávky na základe AUC. U opíc, ktoré dostávali denné perorálne dávky dimetyl-fumarátu počas 12 mesiacov, sa pozorovala nekroza jednotlivých buniek pri dávke rovnajúcej sa dvojnásobku odporúčanej dávky na základe AUC. Intersticiálna fibróza a kortikálna atrofia sa pozorovali pri dávke šesťkrát vyššej ako je odporúčaná dávka na základe AUC. Význam týchto zistení pre človeka nie je známy.

V semenníkoch psov a potkanov bola pozorovaná degenerácia semenotvorného epitelu. Tieto zistenia boli pozorované pri približne odporúčanej dávke u potkanov a pri 3-násobku odporúčanej dávky u psov (na základe AUC). Význam týchto zistení pre človeka nie je známy.

V predžalúdku myší a potkanov boli v štúdiách trvajúcich 3 mesiace alebo dlhšie pozorované hyperplázia a hyperkeratóza skvamózneho epitelu, zápal, papilóm či karcinóm skvamózných buniek. Predžalúdky hlodavcov nie sú podobné žiadnej anatomickej štruktúre človeka.

Toxicita na reprodukciu a vývoj

Perorálne podávanie dimetyl-fumarátu samcom potkanov v dávkach 75, 250 a 375 mg/kg/deň pred párením a počas párenia nemalo žiadny vplyv na samčiu plodnosť ani pri najvyššej testovanej dávke (najmenej 2-násobok dávky odporúčanej na základe AUC). Perorálne podávanie dimetyl-fumarátu samiciam potkanov v dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň pred párením a počas párenia a pokračujúce po 7. deň gravidity vyvolalo zníženie počtu estrov za 14 dní a zvýšenie počtu samíc s predĺženým diestrom pri najvyššej testovanej dávke (11-násobok dávky odporúčanej na základe AUC). Tieto zmeny však neovplyvnili plodnosť ani počet životoschopných plodov.

Ukázalo sa, že dimetyl-fumarát prestupuje placentárnou membránou do krvi plodu u potkanov a králikov, s pomermi koncentrácie vo fetálnej a materskej plazme 0,48 až 0,64 resp. 0,1, v uvedenom poradí. U potkanov a králikov neboli malformácie pozorované pri žiadnej dávke. Podávanie dimetyl-fumarátu v perorálnych dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň breživým samiciam potkanov v období organogenézy vyvolalo u samíc nežiaduce účinky pri 4-násobku dávky odporúčanej na základe AUC a nízku hmotnosť plodu a oneskorenú osifikáciu (metatarzy a články prstov zadných končatín) pri 11-násobku odporúčanej dávky na základe AUC. Nižšia hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia boli považované za následok toxicity u samíc (znížená telesná hmotnosť a nižší príjem krmiva).

Perorálne podávanie dimetyl-fumarátu v dávkach 25, 75 a 150 mg/kg/deň breživým samiciam kráľika počas organogenézy nemalo žiadny vplyv na vývin embrya a plodu a pri 7-násobku odporúčanej dávky spôsobilo zníženie telesnej hmotnosti matiek a vyšší výskyt potratov pri 16-násobku odporúčanej dávky na základe AUC.

Perorálne podávanie dimetyl-fumarátu pri dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň potkanom počas breživosti a laktácie spôsobilo zníženie telesnej hmotnosti F1 potomstva a oneskorenie sexuálnej zrelosti u F1 samcov pri 11-násobku dávky odporúčanej na základe AUC. U F1 potomstva nebol pozorovaný žiadny vplyv na plodnosť. Zníženie telesnej hmotnosti potomstva bolo považované za následok toxicity u samíc.

Toxicita u mladých zvierat

Dve štúdie toxicity na mladých potkanoch s denným perorálnym podávaním dimetyl-fumarátu od 28. postnatálneho dňa (*postnatal day*, PND) do 90. - 93. PND (čo zodpovedá približne veku 3 rokov a viac u ľudí) odhalili podobné toxicity na cieľové orgány, obličky a predžalúdok, aké sa pozorovali u dospelých zvierat. V prvej štúdii dimetyl-fumarát neovplyvnil vývin, neurobehaviorálne príznaky, ani samčiu a samičiu plodnosť pri najvyššej dávke až 140 mg/kg/deň (približne 4,6-násobok odporúčanej dávky u človeka podľa obmedzených údajov o AUC u pediatrických pacientov). Podobne sa v druhej štúdii nepozorovali u samcov mladých potkanov žiadne účinky na samčie reprodukčné a prídavné orgány pri najvyššej dávke dimetyl-fumarátu až 375 mg/kg/deň (približne 15-násobok predpokladanej AUC pri odporúčanej dávke u pediatrických pacientov). U samcov mladých potkanov sa však prejavil znížený obsah kostných minerálov a znížená kostná denzita v stehennej kosti a bedrových stavcoch. Zmeny v hustote kostí sa tiež pozorovali u mladých potkanov po perorálnom podaní diroximel-fumarátu, ďalšieho esteru kyseliny fumarovej, ktorý sa *in vivo* metabolizuje na rovnaký aktívny metabolit monometyl-fumarát. Hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku (*no observable adverse effect level*, NOAEL) denzitometrických zmien u mladých potkanov odpovedá približne 1,5-násobku predpokladanej AUC pri odporúčanej dávke u pediatrických pacientov. Súvislosť účinkov na kosti a nižšej telesnej hmotnosti je možná, ale priamy účinok sa nedá vylúčiť. Zistenia týkajúce sa kostí majú pre dospelých pacientov obmedzený význam. Význam pre pediatrických pacientov nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly (mini tablety s enterosolventným obalom)

Celulóza, mikrokryštalická

Kroskarmelóza, sodná soľ

Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

Stearát horečnatý

Kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom (1:1)

Trietyl-citrát E 1505

Kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1) 30 % disperzia

Mastenec E 553b

Simetikón (30 % emulzia)

Obal kapsuly veľkosti 120 mg

Vrchnák:

Želatína

Žltý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Brilantová modrá FCF (E 133)

Čierny oxid železitý (E 172)

Čistená voda

Telo:

Želatína

Oxid titaničitý (E 171)

Čistená voda

Obal kapsuly veľkosti 240 mg

Vrechnák:

Želatína

Žltý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Brilantová modrá FCF (E 133)

Čierny oxid železitý (E 172)

Čistená voda

Telo:

Želatína

Žltý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Brilantová modrá FCF (E 133)

Čierny oxid železitý (E 172)

Čistená voda

Atrament

Šelak

Propylénglykol

Čierny oxid železitý (E 172)

Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Dimethyl fumarate Glenmark 120 mg:

PVC/PVDC-hliníkové blistre s 14 alebo 28 alebo 56 kapsulami.

PVC/PVDC-hliníkový perforovaný blister s jednotlivými dávkami s 14 x 1 alebo 28 x 1 alebo 56 x 1 kapsulou.

Dimethyl fumarate Glenmark 240 mg:

PVC/PVDC-hliníkové blistre s 56, 112, 168 alebo 196 kapsulami.

PVC/PVDC-hliníkový perforovaný blister s jednotlivými dávkami s 56 x 1, 112 x 1, 168 x 1 alebo 196 x 1 kapsulou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Dimethyl fumarate Glenmark 120 mg: 59/0229/23-S

Dimethyl fumarate Glenmark 240 mg: 59/0230/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. október 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025