

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Arbicen 120 mg
Arbicen 240 mg
tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Arbicen 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 120 mg dimetyl-fumarátu.

Arbicen 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

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)

Arbicen 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Zelený vrchnák a biele telo, obal kapsuly 21,4 mm, na tele čiernym atramentom vytlačené „DMF 120“ s obsahom bielych až sivobielych minitabliet.

Arbicen 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Zelený vrchnák a telo, obal kapsuly 23,2 mm, na tele čiernym atramentom vytlačené „DMF 240“ s obsahom bielych až sivobielych minitabliet.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Arbicen 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 má byť iniciovaná pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe 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.

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

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Do klinických skúšaní s dimetyl-fumarátom bol zahrnutý obmedzený počet pacientov vo veku 55 rokov a viac, pričom nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a viac, 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 skúšania nenaznačujú potrebu úpravy dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkým 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 neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Bezpečnosť a účinnosť dimetyl-fumarátu u detí vo veku do 10 rokov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Arbicen je na perorálne použitie.

Kapsula sa má prehltnúť celá. Kapsula ani jej obsah sa nesmie drviť, deliť, rozpúšťať, cmúľať či žuť, keďže minitablety (prítomné vo vnútri obalu kapsuly) sú obalené enterosolventným obalom na zabránenie dráždeniu 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

Funkcia 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 vyšetrenie moču) pred začiatkom liečby, po 3 a po 6 mesiacoch liečby, potom každých 6 až 12 mesiacov a podľa klinickej indikácie.

Funkcia pečene

Liečba dimetyl-fumarátom môže viesť k poškodeniu pečene vyvolanému liekom, vrátane zvýšenia hladín pečeňových enzýmov (≥ 3 -násobok horného limitu normálnych hodnôt (*upper limit of normal*, ULN)) a zvýšenia hladín celkového bilirubínu (≥ 2 -násobok ULN). Čas nástupu môže byť niekoľko

dní, niekoľko týždňov alebo dlhšie. 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 lymfopénia (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby dimetyl-fumarátom sa musí vyšetriť aktuálny krvný obraz vrátane lymfocytov.

Ak je počet lymfocytov pod hranicou normálnych hodnôt, 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 sa nemá začať u pacientov s ťažkou lymfopéniou (počet 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 progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) nasledovne:

- U pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou (počet lymfocytov $0,5 \times 10^9/l$), ktorá trvá dlhšie ako 6 mesiacov, sa má liečba prerušiť.
- U pacientov s trvalým stredne ťažkým poklesom absolútneho počtu lymfocytov od $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$ trvajúcim dlhšie ako 6 mesiacov je potrebné prehodnotiť pomer prínosu a rizika liečby dimetyl-fumarátom.
- U pacientov s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou normálnych hodnôt (*lower limit of normal*, LLN), ako je definovaná 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 východiskové MRI (zvyčajne nie staršie ako 3 mesiace) na porovnanie. 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 MRI urobiť ihneď na diagnostické účely.

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. Zdá sa, že dlhotrvajúca, stredne ťažká až ťažká lymfopénia zvyšuje riziko PML pri liečbe dimetyl-fumarátom, riziko však nemožno vylúčiť ani u pacientov s ľahkou 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⁺ T-lymfocytov a hlavne počtu 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 musia sa vykonať vhodné diagnostické vyšetrenia, vrátane stanovenia DNA vírusu JCV v mozgovomiechovom moku (*cerebrospinal fluid*, CSF) pomocou metódy kvantitatívnej polymerázovej reťazovej reakcie (*polymerase chain reaction*, PCR). Príznaky PML sa môžu podobáť 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 terapie

Neboli vykonané žiadne skúšania hodnotiace účinnosť a bezpečnosť dimetyl-fumarátu pri prechode pacientov z iných liekov modifikujúcich ochorenie na dimetyl-fumarát. Podiel predchádzajúcej imunosupresívnej terapie na rozvoji PML u pacientov liečených dimetyl-fumarátom je možný.

Prípady PML boli hlásené u pacientov s rizikom PML predtým 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 pri liečbe 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 vyšetriť krvný obraz pred začatím liečby dimetyl-fumarátom a pravidelne v priebehu liečby (pozri Krvné/laboratórne testy vyššie).

Ťažká porucha funkcie obličiek alebo pečene

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

Ťažké aktívne gastrointestinálne ochorenie

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

Sčervenanie

Počas klinických skúšaní bolo u 34 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom zaznamenané sčervenanie. U väčšiny pacientov bolo sčervenanie ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Údaje zo skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi naznačujú, že sčervenanie spájané s dimetyl-fumarátom je pravdepodobne sprostredkované prostaglandínmi. U pacientov postihnutých netolerovateľným sčervenaním môže byť prospešný krátky liečebný cyklus kyselinou acetylsalicylovou bez gastrorezistentného obalu v dávke 75 mg (pozri časť 4.5). V dvoch skúšaniach so zdravými dobrovoľníkmi sa výskyt a závažnosť sčervenania počas dávkovacieho obdobia znížili.

3 pacienti z celkovo 2 560 pacientov liečených dimetyl-fumarátom v klinických skúšaníach 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 ťažkých reakcií 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 skúšaníach 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 týmto liekom nemá začať, kým sa infekcia(-e) nevylieči(-ia).

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 ťažkej až ťažkej 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.

U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcie *herpes zoster*, najmä v prípadoch, keď je hlásený súbežný výskyt lymfocytopénie. V prípade výskytu infekcie *herpes zoster* je potrebné podať primeranú liečbu proti infekcii *herpes zoster*. U pacientov so závažnými infekciami sa má zvážiť prerušenie liečby do vymiznutia infekcie (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby

Liečba sa má začať postupne za účelom zníženia výskytu sčervenania 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Cytostatická, 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 krátkodobá liečba relapsov súbežne 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 schém.

V klinickom skúšaní zahŕňajúcom celkom 71 pacientov s RRSM dosiahli pacienti, ktorí dostávali dimetyl-fumarát 240 mg 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 nekongujovanej 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 pacientov v oboch liečebných skupinách. Boli zaznamenané malé číselné rozdiely v odpovedi na tetanový toxoid a pneumokokový polysacharid sérotypu 3 v prospech nepegylovaného interferónu.

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

Ďalšie 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 monometyl-fumarátu (primárny metabolit dimetyl-fumarátu) neboli identifikované potenciálne riziká vyplývajúce z 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 skúšaní 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 SM s relaps-remitujúcim priebehom 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 veľkého množstva silných alkoholických nápojov (viac ako 30 objemových percent alkoholu) počas jednej hodiny od užitia Arbicenu, 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

Na základe registra gravidít a spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh je k dispozícii malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1 000 ukončených gravidít). V registri gravidít dimetyl-fumarátu bolo zdokumentovaných 289 prospektívne zozbieraných ukončených gravidít u pacientok s SM exponovaných dimetyl-fumarátu. Medián trvania expozície dimetyl-fumarátu bol 4,6 gestačného týždňa, pričom po šiestom gestačnom týždni (44 ukončených gravidít) bola expozícia obmedzená. Expozícia dimetyl-fumarátu počas takejto skorej fázy gravidity nenaznačuje žiadnu malformáciu alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu v porovnaní s bežnou populáciou. Riziko dlhšej expozície dimetyl-fumarátu alebo expozície v neskorších štádiách gravidity nie je známe.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Arbicenu 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 u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu dimetyl-fumarátom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch dimetyl-fumarátu na ľudskú fertilitu. Údaje z predklinických skúšaní 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 (35 %) a gastrointestinálne príhody (t. j. hnačka (14 %), žalúdočná 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 sú sčervenanie (3 %) a gastrointestinálne príhody (4 %).

V placebom kontrolovaných a nekontrolovaných klinických skúšaniach 2. a 3. fázy dostávalo dimetyl-fumarát 2 513 pacientov počas obdobia až 12 rokov s celkovou expozíciou ekvivalentnou 11 318 patientskych rokov.

Celkovo 1 169 pacientov bolo liečených dimetyl-fumarátom aspoň 5 rokov a 426 pacientov aspoň 10 rokov. Skúsenosti z nekontrolovaných klinických skúšaní sú konzistentné so skúsenosťami z placebom kontrolovaných klinických skúšaní.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie vyplývajúce z klinických skúšaní, zo štúdií bezpečnosti po uvedení lieku na trh a spontánnych hlásení sú uvedené v tabuľke nižšie.

Nežiaduce reakcie sú uvádzané v podobe MedDRA preferovaných termínov podľa tried orgánových systémov 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 (z dostupných údajov)

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní, štúdií bezpečnosti po uvedení lieku na trh a spontánnych hlásení

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie výskytu
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 aspartátaminotransferáz	Časté
	Zvýšená hladina alanínaminotransferáz	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

Sčervnenie

V placebom kontrolovaných skúšaní bol u pacientov liečených dimetyl-fumarátom oproti pacientom v skupine s placebom pozorovaný vyšší výskyt sčervnenia (34 % oproti 4 %) a návalov tepla (7 % oproti 2 %), v uvedenom poradí. Sčervnenie je obvykle popisované ako sčervnenie alebo nával tepla, ale môže zahŕňať aj iné prejavy (napr. pocit tepla, sčervnenie, svrbenie a pocit pálenia). Sčervnenie bolo u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom sčervnenia môže k týmto udalostiam dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby dimetyl-fumarátom.

U väčšiny pacientov s výskytom sčervnenia išlo o príhody ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Celkovo 3 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom ukončilo liečbu pre reakcie sčervnenia. Výskyt závažných prípadov sčervnenia, 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 ľahkého 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 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 -ULN bolo pozorované u 5 % a 2 % pacientov v skupine s placebom a u 6 % a 2 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom. K ukončeniu liečby v dôsledku zvýšenia hepatálnych transamináz došlo v < 1 % prípadov, podobne u pacientov liečených dimetyl-fumarátom alebo v skupine s placebom. V placebom kontrolovaných skúšaniach nebolo pozorované zvýšenie transamináz na ≥ 3 -násobok ULN pri súbežnom zvýšení celkového bilirubínu na > 2 -násobok ULN.

Po uvedení lieku na trh boli po podaní dimetyl-fumarátu hlásené zvýšenia hladín pečenevých enzýmov a prípady poškodenia pečene vyvolané liekom (zvýšenie hladín transamináz ≥ 3 -násobok ULN pri súbežnom zvýšení celkového bilirubínu > 2 -násobok ULN), ktoré ustúpili po prerušení liečby.

Lymfopénia

V placebom kontrolovaných skúšaniach mala väčšina (> 98 %) pacientov pred začiatkom liečby normálne počty lymfocytov. Počas liečby dimetyl-fumarátom klesli priemerné počty lymfocytov 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 normálnom intervale. Počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$ bol pozorovaný u < 1 % pacientov v skupine s placebom a u 6 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom. Počet lymfocytov $< 0,2 \times 10^9/l$ bol pozorovaný u 1 pacienta liečeného dimetyl-fumarátom a u žiadneho pacienta v skupine s placebom.

V klinických skúšaniach (kontrolovaných aj nekontrolovaných) malo 41 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom lymfopéniu (definovanú v týchto skúšaniach ako $< 0,91 \times 10^9/l$). Ľahká lymfopénia (počet lymfocytov $\geq 0,8 \times 10^9/l$ až $< 0,91 \times 10^9/l$) bola pozorovaná u 28 % pacientov; stredne ťažká 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; ťažká lymfopénia (počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$) pretrvávajúca najmenej šesť mesiacov bola pozorovaná u 2 % pacientov. V skupine s ťažkou 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 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 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 ťažkej 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 ťažkej a ľahkej 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⁺.

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

Infekcie vyvolané vírusom herpes zoster

V súvislosti s dimetyl-fumarátom boli hlásené infekcie vyvolané vírusom *herpes zoster*. V 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*, pričom 42 % bolo ľahkých, 55 % stredne ťažkých a 3 % ťažkých. Čas do nástupu od prvej dávky dimetyl-fumarátu sa pohyboval od približne 3 mesiacov do 10 rokov. U štyroch pacientov sa vyskytli závažné udalosti, ktoré všetky ustúpili. Väčšina účastníkov skúšania vrátane tých, u ktorých sa vyskytla závažná infekcia vyvolaná vírusom *herpes zoster*, mala počet lymfocytov nad dolnou hranicou normálnych hodnôt. U väčšiny osôb so súbežným počtom lymfocytov pod LLN bola lymfopénia hodnotená ako stredne ťažká alebo ťažká. 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 ťažká ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $< 0,8 \times 10^9/l$) alebo ťažká ($< 0,5 \times 10^9/l$ 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 intervale.

Prechodné zvýšenie priemerného počtu eozinofilov bolo pozorované počas prvých 2 mesiacov liečby.

Pediatrická populácia

V 96-týždňovom otvorenom randomizovanom aktívne kontrolovanom skúšaní boli pediatrickí pacienti 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) liečení dávkou 120 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 240 mg dvakrát denne počas zvyšného trvania liečby. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov sa zdal byť podobný ako u predtým sledovaných 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 udalostiach medzi pediatrickou a dospelou populáciou.

Gastrointestinálne poruchy, ako aj poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína a nežiaduce udalosti ako bolesť hlavy a dysmenorea boli hlásené častejšie v pediatrickej populácii (≥ 10 %) než v dospeléj populácii. 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 bolesť 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 orofaryngeálna bolesť 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 ktorom 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 konzistentné so známym bezpečnostným profilom dimetyl-fumarátu.

Nie sú známe žiadne terapeutické intervencie, ktoré by mohli zlepšiť elimináciu dimetyl-fumarátu, a nie je známe ani antidotum. V prípade predávkovania sa odporúča na základe klinickej indikácie iniciovať symptomatickú podpornú liečbu.

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 skúšania naznačujú, že farmakodynamické pôsobenie dimetyl-fumarátu primárne sprostredkúva aktivácia transkripčnej dráhy nukleárneho faktora (erytroidný 2) typu 2 (Nrf2). Dimetyl-fumarát preukázateľne u pacientov up-reguluje Nrf2-dependentné antioxidantné gény (napr. NAD(P)H dehydrogenáza, chinón1; [NQO1]).

Farmakodynamické účinky

Účinky na imunitný systém

V predklinických a klinických skúšaniach boli preukázané protizápalové a imunomodulačné vlastnosti dimetyl-fumarátu. Dimetyl-fumarát a monometyl-fumarát, primárny metabolit dimetyl-fumarátu, významne redukovali zápalovými stimulmi indukovanú aktiváciu imunitných buniek a následné uvoľňovanie prozápalových cytokínov v predklinických modeloch.

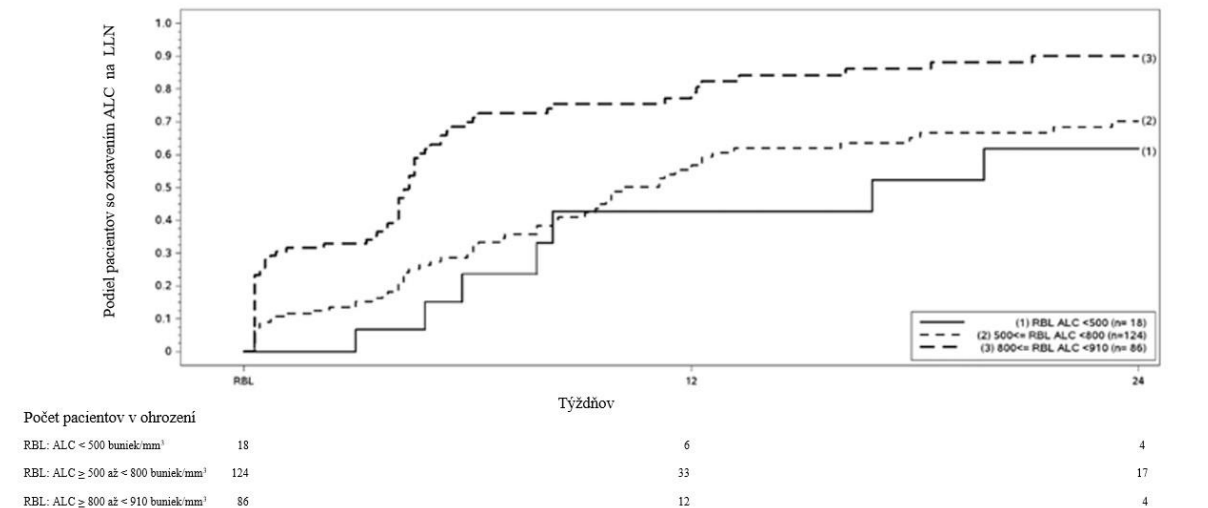
V klinických skúšaniach u pacientov s psoriázou dimetyl-fumarát ovplyvňoval fenotypy lymfocytov prostredníctvom down-regulácie prozápalových cytokínových skupín (T_H1 , T_H17) a v prospech produkcie protizápalových cytokínov (T_H2). Dimetyl-fumarát prejavoval terapeutickú aktivitu vo viacerých modeloch zápalového a neurozápalového poškodenia.

V skúšaniach 3. fázy u pacientov s SM (DEFINE, CONFIRM a ENDORSE) sa po nasadení dimetyl-fumarátu znížili počas prvého roka priemerné počty lymfocytov v priemere približne o 30 % oproti východiskovému stavu a potom sa ustálili. V týchto skúšaniach sa u pacientov, ktorí ukončili liečbu s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou normálnych hodnôt (LLN, $0,9 \times 10^9/l$), sledovalo obnovenie počtu lymfocytov na úroveň LLN.

Na obrázku 1 je znázornený podiel pacientov, u ktorých sa na základe Kaplanovej-Meierovej metódy odhaduje dosiahnutie LLN bez dlhotrvajúcej ťažkej lymfopénie. Východisková hodnota zotavenia (*recovery baseline*, RBL) bola definovaná ako posledný ALC počas liečby pred ukončením liečby.

Odhadované podiely pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou lymfopéniou pri RBL, ktorí sa zotavili na LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) v 12 a 24. týždni, sú uvedené v tabuľke 2, tabuľke 3 a tabuľke 4 s 95 % bodovými intervalmi spoľahlivosti. Štandardná chyba odhadu funkcie prežívania podľa Kaplan-Meiera je vypočítaná pomocou Greenwoodovho vzorca.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova metóda; podiel pacientov so zotavením na ≥ 910 buniek/mm³ ($0,9 \times 10^9/l$) LLN od 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 $0,9 \times 10^9/l$, v uvedenom poradí.

Tabuľka 2: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov s ľahkou lymfopéniou vo východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahnu LLN, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou

Počet pacientov v riziku s ľahkou 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)

^a Pacienti s $ALC < 0,9 \times 10^9/l$ a $\geq 0,8 \times 10^9/l$ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

Tabuľka 3: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov so stredne ťažkou lymfopéniou vo východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahli LLN, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou

Počet pacientov v riziku so stredne ťažkou lymfopéniou ^a	Východisková hodnota n = 124	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)

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

Tabuľka 4: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov s ťažkou lymfopéniou vo východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahli LLN, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou

Počet pacientov v riziku s ťažkou 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)

^a Pacienti s $ALC < 0,5 \times 10^9/l$ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli vykonané dve 2-ročné randomizované dvojito zaslepené placebom kontrolované skúšania (DEFINE s 1 234 pacientmi a CONFIRM s 1 417 pacientmi) na pacientoch s RRSM. Pacienti s progresívnou formou SM neboli do týchto skúšaní zahrnutí.

Účinnosť (pozri tabuľku nižšie) a bezpečnosť boli preukázané u pacientov so skóre na rozšírenej stupnici stavu invalidity (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 MRI, ktoré preukázalo aspoň jednu gadolínium zvýraznenú (Gd+) léziu.

Skúšanie CONFIRM malo zaslepeného hodnotiteľa (t. j. skúšajúci lekár/investigátor hodnotiaci odpoveď na skúšané liečivo nevedel, aká bola použitá liečba) a ako referenčnú porovnávaciu látku glatiramer-acetát.

V DEFINE skúšaní 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 MRI 36 % pacientov zaradených do skúšania malo na začiatku Gd+ lézie (priemerný počet Gd+ lézií 1,4).

V CONFIRM skúšaní 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 MRI 45 % pacientov zaradených do skúšania malo na začiatku Gd+ lézie (priemerný počet Gd+ lézií 2,4).

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

Tabuľka 5 Klinické a MRI cieľové ukazovatele v skúšaní 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)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Podiel relapsujúcich	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 s 12-týždennou potvrdenou progresiou invalidity	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 s 24-týždennou potvrdenou progresiou invalidity	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Pomer rizika (95 % IS)		0,77		0,62	0,87

		(0,52; 1,14)		(0,37; 1,03)	(0,55; 1,38)
MRI 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)
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)**
Miera pravdepodobnosti (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)

^a Všetky analýzy klinických cieľových ukazovateľov prebehli v rámci liečby

^b MRI 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 pívotných skúšaní (DEFINE a CONFIRM). Primárnym cieľom skúšania bolo posúdiť dlhodobú bezpečnosť dimetyl-fumarátu u pacientov s RRMS. Z 1 736 pacientov bola približne polovica (909, 52 %) liečená 6 rokov alebo dlhšie. 501 pacientov bolo nepretržite liečených dimetyl-fumarátom 240 mg dvakrát denne vo všetkých 3 skúšaniach a 249 pacientov, ktorí predtým dostávali placebo v skúšaniach DEFINE a CONFIRM, bolo liečených dávkou 240 mg dvakrát denne v skúšaní ENDORSE. Pacienti s dávkou 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. U pacientov liečených nepretržite dvakrát denne vo všetkých 3 skúšaniach bolo upravené 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, ktorí predtým dostávali placebo sa upravené ARR znížilo 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 sa u väčšiny pacientov (> 75 %) nepotvrdila progresia invalidity (meraná ako 6-mesačná trvalá progresia invalidity). Súhrnné výsledky z troch skúšaní preukázali, že pacienti liečení dimetyl-fumarátom mali konzistentnú a nízku mieru potvrdennej progresie invalidity s miernym zvýšením priemerného skóre EDSS v celom skúšaní ENDORSE. Hodnotenia MRI (do 6. roku, vrátane 752 pacientov, ktorí boli predtým zaradení do kohorty MRI skúšaní DEFINE a CONFIRM, ukázali, že väčšina pacientov (približne 90 %) nemala žiadne Gd-zvýraznené lézie. Počas 6 rokov zostal ročný upravený priemerný počet nových alebo novo zväčšených T2 lézií a nových T1 lézií nízky.

Účinnosť u pacientov s vysokou aktivitou ochorenia

V podskupine pacientov s vysokou aktivitou ochorenia v skúšaniach DEFINE a CONFIRM bol pozorovaný konzistentný 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-zvýraznenými 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-zvýraznenú 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 RISM boli hodnotené v randomizovanom otvorenom aktívne kontrolovanom (interferónom beta-1a) skúšaní dvoch paralelných skupín pacientov s RISM 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 novo zväčšených hyperintenzívnych lézií T2 na snímkach MRI mozgu v 96. týždni. Hlavným sekundárnym cieľovým ukazovateľom bol počet nových alebo novozväčšených T2 hyperintenzívnych lézií na snímkach 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

Po perorálnom podaní dimetyl-fumarátu dochádza k rýchlej predsystemovej hydrolýze účinkom esteráz a k premene na primárny metabolit, monometyl-fumarát, ktorý je tiež aktívny.

Po perorálnom podaní dimetyl-fumarátu ho v plazme nemožno kvantifikovať. Všetky farmakokinetické analýzy pre dimetyl-fumarát sa preto robia na základe koncentrácií monometyl-fumarátu v plazme.

Farmakokinetické údaje boli získané od pacientov s roztrúsenou sklerózou a od zdravých dobrovoľníkov.

Absorpcia

T_{max} monometyl-fumarátu je 2 až 2,5 hodín. Keďže tvrdé gastrorezistentné kapsuly dimetyl-fumarátu obsahujú minitablety, ktoré sú chránené enterosolventným 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) $8,02 \text{ h} \times \text{mg/l}$ 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 kvôli zlepšeniu tolerancie s ohľadom na sčervenanie a gastrointestinálne nežiaduce udalosti (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 močom 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 skúšaní s jednou dávkou 240 mg ¹⁴C-dimetyl-fumarátu bola zistená v krvnej plazme glukóza ako prevažujúci metabolit. Iné obehové metabolity boli kyselina fumarová, kyselina citrónová a monometyl-fumarát. 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 monometyl-fumarátu je krátky (asi 1 hodina) a po 24 hodinách už u väčšiny osôb v systéme necirkuluje žiadny monometyl-fumarát. Nedochádza k akumulácii dimetyl-fumarátu alebo monometyl-fumarátu ani po opakovanom podávaní dimetyl-fumarátu v terapeutickom režime.

Linearita

Expozícia dimetyl-fumarátu sa zväčšuje približne lineárne s dávkou ako pri jednorazovej dávke, tak pri 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 hlavným kovariátom expozície (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 viac.

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 monometyl-fumarát metabolizované esterázami bez účasti systému CYP450, hodnotenie farmakokinetiky u osôb s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnilo.

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil dimetyl-fumarátu 240 mg dvakrát denne sa hodnotil v malom otvorenom, nekontrolovanom skúšaní u pediatrických pacientov s RRSM vo veku 13 až 17 rokov (n = 21). Farmakokinetika dimetyl-fumarátu u týchto dospievajúcich pacientov bola podobná profilu predtým pozorovanému u dospelých pacientov (C_{max}: 2,00 ± 1,29 mg/l; AUC_{0-12hod}: 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 podobných klinickým expozičným hladinám.

Genotoxicita

Dimetyl-fumarát a monometyl-fumarát boli negatívne v sérii *in vitro* testov (Amesov test, test chromozomálnych aberácií v cicavčích bunkách). Dimetyl-fumarát bol negatívny v *in vivo* teste mikronuklea 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 myši sa zvýšil výskyt renálneho tubulárneho karcinómu pri dávke 75 mg/kg/deň, pri expozícii (AUC) ekvivalentnej odporúčanej dávke u ľudí. U potkanov sa zvýšil výskyt renálneho tubulárneho karcinómu a testikulárneho adenómu z Leydigových buniek pri dávke 100 mg/kg/deň, čo je približne 2-krát vyššia expozícia ako pri odporúčanej dávke u ľudí. Význam týchto zistení pokiaľ ide o riziko u ľudí nie je známy.

Výskyt skvamocelulárneho papilómu a karcinómu bezžľazovej časti žalúdka (predžalúdka) sa zvýšil u myši pri expozícii ekvivalentnej odporúčanej dávke u ľudí a u potkanov pri expozícii nižšej ako je odporúčaná dávka u ľudí (na základe AUC). Predžalúdok hlodavcov nemá náprotivok u ľudí.

Toxikológia

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

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 3-násobku odporúčanej dávky na základe AUC. U opíc, ktoré dostávali denné perorálne dávky dimetyl-fumarátu počas 12 mesiacov, sa pozorovala nekróza jednotlivých buniek pri dávke rovnajúcej sa 2-násobku odporúčanej dávky na základe AUC. Intersticiálna fibróza a kortikálna atrofia sa pozorovali pri dávke 6-krát 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 myši a potkanov boli v štúdiách trvajúcich 3 mesiace alebo dlhšie pozorované hyperplázia skvamózneho epitelu a hyperkeratóza, zápal, skvamocelulárny papilóm a karcinóm. Predžalúdok myši a potkanov nemá náprotivok u ľudí.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Perorálne podávanie dimetyl-fumarátu potkaním samcom pri dávke 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 potkaním samiciam pri dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň pred párením a počas párenia a pokračujúce po 7. deň gravidity vyvolalo zníženie počtu štádií 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 životaschopných 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 a 0,1, v uvedenom poradí. U potkanov a králikov neboli malformácie pozorované pri žiadnej dávke dimetyl-fumarátu. Podávanie dimetyl-fumarátu v perorálnych dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň breživým potkaním samiciam v období organogenézy vyvolalo u samíc nežiaduce účinky pri 4-násobku dávky odporúčanej na základe AUC a nízku hmotnosť plodu a oneskorenú osifikáciu (členkových článkov a prstových článkov 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 pri dávkach 25, 75 a 150 mg/kg/deň breživým samiciam králika 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 neboli pozorovaný žiadny vplyv na plodnosť. Zníženie telesnej hmotnosti potomstva bolo považované za následok toxicity u samíc.

Toxicita u zvieracích mláďat

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 ľudí podľa obmedzených údajov o AUC u pediatrických pacientov). Podobne sa v druhej štúdii nepozorovali u samcov mladých potkanov žiadne účinky na samčie reprodukčné a pridavné 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 nežiadúceho 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 (minitablety s enterosolventným obalom)

mikrokryštalická celulóza
krospovidón
mastenec
povidón
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý
trietyl-citrát
kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom 1:1
hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)

triacetín

Obal kapsuly

želatína

oxid titaničitý (E 171)

brilantná modrá FCF-FD&C Blue 1 (E 133)

žltý oxid železitý (E 172)

Potlač kapsuly (čierny atrament)

šelak

hydroxid draselný

propylénglykol (E 1520)

čierny oxid železitý (E 172)

koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša s PP/HDPE uzáverom s tesnením a nádobkou s vysúšadlom zo silikagélu obsahujúca 100 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.

OPA/Alu/PVC//Alu blistre alebo OPA/Alu/PVC//Alu blistre s jednotlivými dávkami.

Arbicen 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Veľkosti balenia:

14 gastrorezistentných kapsúl (blistre)

14 x 1 gastrorezistentná kapsula (perforované blistre s jednotlivými dávkami)

100 gastrorezistentných kapsúl (fľaša)

Arbicen 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Veľkosti balenia:

56 gastrorezistentných kapsúl (blistre)

56 x 1 gastrorezistentná kapsula (perforované blistre s jednotlivými dávkami)

168 gastrorezistentných kapsúl (blistre)

168 x 1 gastrorezistentná kapsula (perforované blistre s jednotlivými dávkami)

100 gastrorezistentných kapsúl (fľaša)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Arbicen 120 mg: 59/0274/23-S
Arbicen 240 mg: 59/0275/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. januára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025