

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dimtelzo 120 mg
Dimtelzo 240 mg
tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Dimtelzo 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 120 mg dimetyl-fumarátu.

Dimtelzo 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.

Dimtelzo 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
Zelený nepriehľadný vrchnák a biele nepriehľadné telo, veľkosť obalu kapsuly č. 0, dĺžka 21,4 mm, na tele potlačené čiernym atramentom nápisom „DMF 120“ obsahujúce biele až sivobiele minitablety.

Dimtelzo 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
Zelený nepriehľadný vrchnák a telo, veľkosť obalu kapsuly č. 00, dĺžka 23,2 mm, na tele potlačené čiernym atramentom nápisom „DMF 240“ obsahujúce biele až sivobiele minitablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dimtelzo 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 štúdií 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 je rovnaké u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 13 rokov a starších.

K dispozícii sú obmedzené údaje u detí vo veku od 10 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 mladších ako 10 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú 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 enterosolventný obal granúl zabraňuje podráždeniu 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 (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krvné/laboratórne testy

Funkcia obličiek

V klinických štúdiách boli u osôb 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.

Funkcia pečene

Liečba dimetyl-fumarátom môže viesť k poškodeniu pečene vyvolanému liekom, vrátane zvýšenia hladín pečenej 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 so závažnou 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 dimetyl-fumarátom.
- 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 zväžiť v súlade s národnými a miestnymi odporúčaniami. MRI zobrazenie sa môže zväžiť 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 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 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 reaktívácie SM. Odporúča sa vyšetriť 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 štúdií bolo u 34 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom zaznamenané sčervenanie. U väčšiny pacientov bolo sčervenanie mierneho až stredne závažného stupňa. Údaje zo štúdií 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 štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa výskyt a závažnosť sčervenania počas obdobia liečby znížili.

Troja pacienti z celkovo 2 560 pacientov liečených dimetyl-fumarátom v klinických štúdiách mali závažné príznaky sčervenania, ktoré boli pravdepodobne hypersenzitívnymi alebo anafylaktoidnými reakciami. Tieto udalosti 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 štúdiách fázy 3 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 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. U pacientov sa majú sledovať 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 až do vyliečenia infekcie (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby

Liečba dimetyl-fumarátom 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antineoplastická, 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 štúdiách 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 klinickej štúdii zahŕňajúcej celkom 71 pacientov s RRSM 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 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 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 interferónom.

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 nezačatia liečby.

Ďalšie deriváty kyseliny fumarovej

Počas liečby dimetyl-fumarátom sa nemajú súbežne podávať iné deriváty kyseliny fumarovej (topicky 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 dimetylfumarát

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 štúdiách 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 RRSM 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 dimetyl-fumarátu, keďže alkohol môže viesť k vyššej frekvencii gastrointestinálnych nežiaducich reakcií.

Účinky dimetylfumarátu 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

so 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 používaniu dimetyl-fumarátu počas gravidity. Dimetyl-fumarát sa má užívať počas gravidity iba v prípade, ak je jednoznačne potrebný a potenciálny prínos liečby prevyšuje možné riziká pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dimetyl-fumarát alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo liečbu dimetyl-fumarátom, berúc do úvahy 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 (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 sú sčervenanie (3 %) a gastrointestinálne príhody (4 %).

V placebom kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách 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 dimetyl-fumarátom aspoň 5 rokov a 426 pacientov aspoň 10 rokov. Skúsenosti z nekontrolovaných klinických štúdiách sú konzistentné so skúsenosťami z placebom kontrolovaných klinických štúdií.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie vyplývajúce z klinických štúdií, zo štúdií bezpečnosti po uvedení lieku na trh a spontánných 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)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie
Infekcie a nákazy	Gastroenteritída	Časté
	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)	Neznáme
	<i>Herpes zoster</i>	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 žľazových ciest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferáz v	Časté
	Zvýšená hladina alanínaminotransferáz y	Časté
	Poškodenie pečene vyvolané liekom	Neznáme
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 štúdiách 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 príhody 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 štúdií 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) $\geq$ 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 v < 1 % prípadov pacientov liečených dimetyl-fumarátom alebo na placebe. V placebom kontrolovaných štúdiách nebolo pozorované zvýšenie transamináz $\geq$ 3-násobok ULN pri súčasnom zvýšení celkového bilirubínu > 2-násobok ULN.

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

Lymfopénia

V placebom kontrolovaných štúdiách 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. Počet 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 štúdiách (kontrolovaných aj nekontrolovaných) malo 41 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom lymfopéniu (definovanú v týchto štúdiách 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 nekontrolovanej, prospektívnej štúdii 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 štúdiách 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 PML (pozri časť 4.4). PML môže byť smrteľná alebo môže spôsobiť ťažké zdravotné postihnutie. V jednej klinickej štúdii 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 vyvolané vírusom herpes zoster

V súvislosti s dimetyl-fumarátom boli hlásené infekcie vyvolané vírusom herpes zoster. V dlhodobej predĺženej štúdii, v ktorej sa liečilo 1 736 pacientov so SM, sa približne u 5 % vyskytla jedna alebo viac príhod infekcie herpes zoster, pričom 42 % bolo miernych, 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 štúdie vrátane tých, u ktorých sa vyskytla závažná infekcia vyvolaná vírusom herpes zoster, mala počet lymfocytov nad LLN.

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 strednezávažná ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ 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 abnormality

V placebom kontrolovaných štúdiách boli koncentrácie ketónov v moči (1+ alebo vyššie) vyššie u pacientov liečených dimetyl-fumarátom (45 %) v porovnaní s placebom (10 %). V klinických štúdiách 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-týždňovej, otvorenej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii 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) boli liečení dávkou 120 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 240 mg dvakrát denne po zvyšok liečby. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov sa zdal byť podobný tomu, ktorý sa predtým pozoroval u dospelých pacientov.

Dizajn klinickej štúdie u pediatrických pacientov sa líšil od dizajnu klinickej štúdie kontrolovanej placebom u dospelých. Preto nie je možné vylúčiť vplyv dizajnu klinickej štúdie na numerické rozdiely v nežiaducich reakciách 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 u pediatrickej populácie (≥ 10 %) než u dospeljej populácie. 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 malej, otvorenej, nekontrolovanej štúdii 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 po zvyšok 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 bezpečnostným profilom nežiaducich reakcií 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 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).

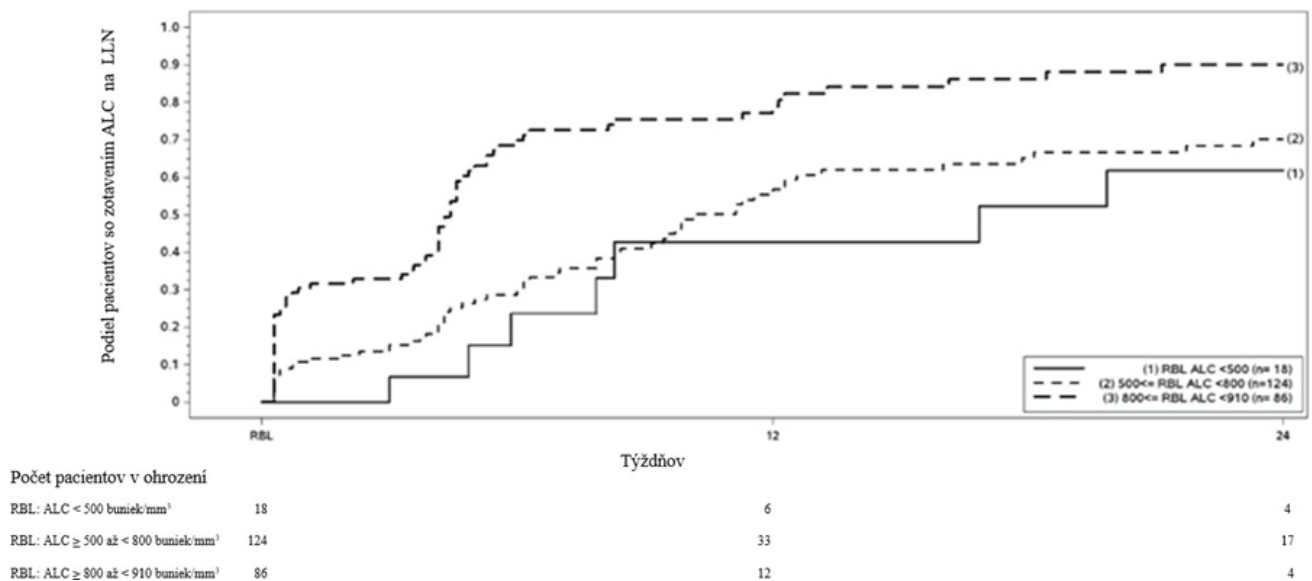
Dimetyl-fumarát preukázateľne vyvoláva u pacientov up-reguláciu Nrf2-dependentných antioxidantných génov (napr. NAD(P)H dehydrogenáza, chinón 1; [(NQO)]).

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 štúdiách u pacientov so psoriázou dimetyl-fumarát ovplyvňoval fenotypy lymfocytov prostredníctvom down-regulácie prozápalových skupín cytokínov (T_H1 , T_H17) a modulácie smerom k protizápalovým cytokínom (T_H2). Dimetyl-fumarát prejavoval terapeutický účinok vo viacerých modeloch zápalového a neurozápalového poškodenia. V štúdiách 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 štúdiách 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 úroveň LLN.

Na obrázku 1 je znázornený podiel pacientov, u ktorých sa na základe Kaplanovej-Meierovej metódy odhaduje, že dosiahnu LLN bez dlhodobej závažnej lymfopénie. Východisková hodnota zotavenia (*recovery baseline*, RBL) bola definovaná ako posledný ALC počas liečby pred ukončením liečby. 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 ($0,9 \times 10^9/l$), LLN 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 $0,9 \times 10^9/l$, v uvedenom poradí.

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 s miernou lymfopéniou ^a s rizikom	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 závažnou lymfopéniou.

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

Počet pacientov so stredne závažnou lymfopéniou ^a s rizikom	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 závažnou lymfopéniou.

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

Počet pacientov so závažnou lymfopéniou ^a s rizikom	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 x 10⁹/l pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhodobou závažnou lymfopéniou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli vykonané dve dvojročné, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie (DEFINE s 1 234 pacientmi a CONFIRM s 1 417 pacientmi) u pacientov s RRSM. Pacienti s progresívnym priebehom SM neboli do týchto štúdií 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 MRI, ktoré preukázalo aspoň jednu gadolínium enhancujúcu (Gd+) léziu. Štúdia CONFIRM mala zaslepeného hodnotiteľa (t. j. skúšajúci lekár/investigátor hodnotiaci odpoveď na liečbu v štúdií nevie, aká liečba bola použitá) a ako referenčný komparátor glatiramer-acetát.

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

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

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl-fumarát 240 mg dvakrát denne	Placebo	Dimetyl-fumarát 240 mg dvakrát denne	Glatira mer- 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 s 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	Glatirame r- 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 skupiny pacientov.

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

Do otvorenej, nekontrolovanej, 8-ročnej, predĺženej štúdie (ENDORSE) bolo zaradených 1 736 vhodných pacientov s RRMS z pivotných štúdií (DEFINE a CONFIRM). Primárnym cieľom štúdie 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 štúdiách a 249 pacientov, ktorí boli predtým liečení placebom v štúdiách DEFINE a CONFIRM, dostávalo liečbu 240 mg dvakrát denne v štúdii ENDORSE. Pacienti, ktorí dostávali liečbu dvakrát denne nepretržite, boli liečení až 12 rokov.

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

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

Účinnosť u pacientov s vysokou aktivitou ochorenia

V podskupine pacientov s vysokou aktivitou ochorenia v štúdiách 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 štúdií 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 RRSM boli hodnotené v randomizovanej, otvorenej, aktívne kontrolovanej (interferónom beta-1a) štúdií 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 granuly, 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 kaníkách. 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 CO_2 .

Eliminácia

Vydychovanie CO_2 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 dimetyl-fumarátu alebo monometyl-fumarátu 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 štúdiách 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 dimetyl-fumarátu 240 mg dvakrát denne sa hodnotil v malej, nezaslepanej, nekontrolovanej štúdii 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 ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $AUC_{0-12\text{hod}}$: $3,62 \pm 1,16$ 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 štúdiách, 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 bunkách cicavcov). 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 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 trojnásobku 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 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 myši a potkanov boli v štúdiách trvajúcich 3 mesiace alebo dlhšie pozorované hyperplázia a hyperkeratóza skvamózneho epitelu, zápal, papilóm či karcinóm skvamóznych buniek. Predžalúdky hlodavcov nie sú podobné žiadnej anatomickej štruktúre človeka.

Reprodukčná a vývojová toxicita

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 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 životaskopných 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 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 nebol 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 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

Celulóza, mikrokryštalická
Povidón K30
Krospovidón (Typ A)
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
Stearát horečnatý
Hypromelóza
Triacetín
Mastenec
Kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom 1 : 1
Oxid titaničitý (E171)
Trietyl-citrát

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
brilantná modrá FCF (E133)

Potlač kapsuly (čierny atrament)

šlak
propylénglykol (E1520)
silný roztok amoniaku (E527)
hydroxid draselný
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Dimtelzo 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly:

OPA/Al//PVC//Al blistre alebo perforované blistre s jednotlivými dávkami

Balenie: 14 alebo 14 x 1 tvrdými gastrorezistentnými kapsulami

HDPE fľaša s PP/HDPE skrutkovacím uzáverom s tesnením a vysúšadlom a silikagélom.

Balenie: 100 gastrorezistentnými kapsulami

Dimtelzo 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly:

OPA/Al//PVC//Al blistre alebo perforované blistre s jednotlivými dávkami

Balenie: 56, 56 x 1, 168, 168 x 1, a 196 tvrdými gastrorezistentnými kapsulami

HDPE fľaša s PP/HDPE skrutkovacím uzáverom s tesnením a vysúšadlom a silikagélom.

Balenie: 100 gastrorezistentnými kapsulami

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

1000 Ľubľana

Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Dimtelzo 120 mg: 59/0244/23-S

Dimtelzo 240 mg: 59/0245/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. november 2023

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2024