

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dimtruzic[®], 120 mg, gastrozistentne kapsule, tvrde

Dimtruzic[®], 240 mg, gastrozistentne kapsule, tvrde

INN: dimetilfumarat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dimtruzic, 120 mg, gastrozistentne kapsule, tvrde,

Tvrde želatinske kapsule sa telom bele boje i kapicom svetlozelene boje, veličine 1, sa utisnutom oznakom „120 mg” na telu kapsule

Dimtruzic, 240 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda,

Tvrde želatinske svetlozelene kapsule, veličine 00, sa utisnutom oznakom „240 mg” na telu kapsule.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna kapsula, tvrda

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Dimtruzic je indikovao za lečenje odraslih i pedijatrijskih pacijenata starosti 13 godina i više, obolelih od relapsirajuće remitentne multiple skleroze (engl. relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da započne i prati lekar koji ima iskustva u lečenju multiple skleroze.

Doziranje

Početna doza leka Dimtruzic je 120 mg dva puta na dan. Nakon 7 dana, dozu je potrebno povećati na preporučenu dozu održavanja od 240 mg dva puta na dan (videti odeljak 4.4).

Ako pacijent propusti dozu, ne sme uzeti duplu dozu. Pacijent može da uzme propuštenu dozu samo ako je između doza proteklo 4 sata. U suprotnom, pacijent treba da sačeka vreme kada prema rasporedu prima sledeću dozu.

Privremeno smanjenje doze na 120 mg dva puta na dan može smanjiti pojavu naleta crvenila i gastrointestinalnih neželjenih reakcija. Unutar mesec dana mora se nastaviti sa preporučenom dozom održavanja od 240 mg dva puta na dan.

Dimetil fumarat treba uzeti sa hranom (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata koji imaju nalete crvenila ili neželjene reakcije gastrointestinalnog trakta, uzimanje dimetil fumarata sa hranom može poboljšati njegovu podnošljivost (videti odeljke 4.4, 4.5 i 4.8).

Posebne populacije pacijenata

Stariji pacijenti

U kliničkim ispitivanjima dimetil fumarata izloženost pacijenata starosti 55 i više godina bila je ograničena i ova ispitivanja nisu uključivala dovoljno pacijenata starosti 65 i više godina da bi se utvrdilo da li oni reaguju drugačije u odnosu na mlađe pacijente (videti odeljak 5.2). Prema načinu delovanja aktivne supstance, nema teorijskih razloga za postojanje bilo kakvih zahteva za prilagođavanjem doze kod starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Dimetil fumarat nije ispitivan kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili jetre. Na osnovu farmakoloških ispitivanja, nije potrebno podešavanje doze (videti odeljak 5.2). Oprez je potreban kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Doziranje je isto kod odraslih pacijenata i kod dece starosti 13 godina i više.

Za decu starosti od 10 do 12 godina dostupni su ograničeni podaci. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.8 i 5.1, ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Sigurnost i efikasnost leka Dimtruzic kod dece mlađe od 10 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Dimtruzic je namenjen za peroralnu upotrebu.

Kapsule treba progutati cele. Kapsula ili njen sadržaj se ne sme drobiti, deliti, rastvarati, sisati ili žvakati pošto enterička obloga granula sprečava iritirajuća dejstva na gastrointestinalni trakt.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Suspektna ili potvrđena progresivna multifokalna leukoencefalopatija (engl. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML).

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Testiranja krvi/laboratorijski testovi

Funkcija bubrega

U kliničkim ispitivanjima na pacijentima lečenim dimetil fumaratom primećene su promene u laboratorijskim testovima bubrega (videti odeljak 4.8). Nisu poznate kliničke implikacije tih promena. Preporučene su procene bubrežne funkcije (npr. kreatinin, urea u krvi i ispitivanje urina) pre početka lečenja, posle 3 i 6 meseci lečenja, zatim svakih 6 do 12 meseci i potom kako je klinički indikovano.

Funkcija jetre

Lečenje dimetil fumaratom može za posledicu imati oštećenje funkcije jetre izazvano lekom, uključujući porast u koncentracije enzima jetre (≥ 3 puta veće od gornje granice referente vrednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN)) i porast koncentracije ukupnog bilirubina ($\geq 2 \times$ ULN). Te

promene mogu nastupiti posle nekoliko dana, nekoliko nedelja ili nakon dužeg perioda vremena. Nestanak neželjenih reakcija je primećen nakon prekida terapije. Pre započinjanja lečenja i tokom lečenja preporučuju se procene koncentracije aminotransferaza u serumu (npr. alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST)) i koncentracije ukupnog bilirubina, kako je to klinički indikovano.

Limfociti

Pacijenti lečeni dimetil fumaratom mogu razviti limfopeniju (videti odeljak 4.8). Pre započinjanja lečenja dimetil fumaratom mora se uraditi kompletna krvna slika, uključujući limfocite.

Ako se utvrdi da je broj limfocita manji od normalnog raspona, treba uraditi temeljnu procenu mogućih razloga za to pre početka lečenja. Dimetil fumarat nije ispitivan kod pacijenata sa već postojećim malim brojem limfocita, pa je zato potreban oprez kod lečenja takvih pacijenata. Ova terapija se ne sme započinjati kod pacijenata sa teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/L$).

Nakon početka terapije, mora se raditi kompletna krvna slika, uključujući limfocite na svaka 3 meseca.

Zbog povećanog rizika od PML-a kod pacijenata sa limfopenijom preporučuju se sledeće dodatne mere opreza:

- Terapiju je potrebno obustaviti kod pacijenata sa dugotrajnom teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/L$) koja traje duže od 6 meseci;
- Kod pacijenata sa trajnim umerenim smanjenjima apsolutnog broja limfocita $\geq 0,5 \times 10^9/L$ do $< 0,8 \times 10^9/L$ duže od šest meseci potrebno je ponovno proceniti odnos koristi i rizika lečenja dimetil fumaratom;
- Kod pacijenata sa brojem limfocita nižim od donje granice referentne vrednosti definisane referentnim rasponom lokalne laboratorije preporučuje se redovno praćenje apsolutnog broja limfocita. Treba razmotriti dodatne faktore koji bi mogli dodatno povećati pojedinačni rizik od PML-a (videti pododeljak o PML-u u daljem tekstu).

Broj limfocita treba pratiti do oporavka (videti odeljak 5.1). Nakon oporavka i u nedostatku drugih odgovarajućih opcija lečenja, odluke o tome da li treba ili ne treba ponovo započeti lečenje dimetil fumaratom nakon prekida terapije treba zasnivati na kliničkoj procjeni.

Snimanje magnetnom rezonancom (MRI)

Pre početka lečenja dimetil fumaratom, na raspolaganju treba da bude početni MR nalaz (napravljen obično unutar 3 meseca), kao referentni nalaz. Potrebu za daljim pregledima MR-om treba uzeti u obzir u skladu sa nacionalnim i lokalnim preporukama. Snimanje MR-om može se smatrati delom pojačanog praćenja pacijenata za koje se smatra da imaju povećan rizik od PML. U slučaju kliničke sumnje na PML, treba odmah sprovesti snimanje MR-om u dijagnostičke svrhe.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Kod pacijenata koji se leče dimetil fumaratom zabeležen je PML (videti odeljak 4.8). PML je oportunistička infekcija koju uzrokuje virus *John-Cunningham* (JCV), koja može biti smrtonosna ili imati za posledicu tešku onesposobljenost.

PML-a se javila kod primene dimetil fumarata i drugih lekova koji sadrže fumarate u prisustvu limfopenije (broj limfocita manji od donje referentne vrednosti). Čini se da dugotrajna umerena do teška limfopenija povećava rizik od PML-a uz dimetil fumarat, ali rizik se ne može isključiti ni kod pacijenata sa blagom limfopenijom.

Dodatni faktori koji bi mogli doprineti povećanju rizika od PML-a u stanju limfopenije su:

- trajanje terapije dimetil fumaratom. Slučajevi PML-a pojavili su se približno nakon 1 do 5 godina lečenja, iako tačna povezanost sa trajanjem lečenja nije poznata;
- značajno smanjenje broja CD4+, a naročito CD8+ T ćelija koje su važne za imunsku odbranu (videti odeljak 4.8); i
- prethodne imunosupresivne ili imunomodulatorne terapije (videti u nastavku).

Lekari moraju proceniti stanje pacijenata da bi odredili da li simptomi upućuju na neurološku disfunkciju i, ako upućuju, da li su ti simptomi tipični za multiplu sklerozu ili možda upućuju na PML.

Na prvi znak ili simptom koji upućuje na PML, potrebno je prekinuti lečenje dimetil fumaratom i izvesti odgovarajuće dijagnostičke procene, uključujući utvrđivanje prisutnosti DNK JCV-a u cerebrospinalnoj tečnosti, metodom kvantitativne lančane reakcije polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR). Simptomi PML-a mogu biti slični onima koji se pojavljuju kod relapsa MS-a. Tipični simptomi povezani sa PML-om su raznovrsni, razvijaju se dnevima do nedeljama, a uključuju progresivnu slabost na jednoj strani tela ili nespretnost ekstremitet, smetnje u vidu i promene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji, što dovodi do smetenosti i promena ličnosti. Lekari moraju posebnu pažnju obratiti na simptome koji upućuju na PML, a koje pacijent možda neće primetiti. Takođe, pacijentima treba savetovati da partnera/partnerku ili negovatelja informišu o svom lečenju jer oni mogu primetiti simptome kojih pacijent nije svestan.

PML se može pojaviti samo u prisustvu infekcije JCV-om. Potrebno je uzeti u obzir da uticaj limfopenije na tačnost testiranja na anti-JCV antitela u serumu nije ispitan kod pacijenata koji se leče dimetil fumaratom. Potrebno je imati na umu i da negativan test na anti-JCV antitela (uz normalan broj limfocita) ne isključuje mogućnost naknadne infekcije JCV-om.

Ako se kod pacijenta razvije PML, potrebno je trajno prekinuti lečenje dimetil fumaratom.

Prethodne imunosupresivne ili imunomodulatorne terapije

Nema sprovedenih ispitivanja ocene efikasnosti i bezbednosti dimetil fumarata prilikom prelaska pacijenta sa druge terapije koja modifikuje tok bolesti na dimetil fumarat. Prethodna imunosupresivna terapija može doprineti razvoju PML-a kod pacijenata koji se leče dimetil fumaratom.

Slučajevi PML-a zabeleženi su kod pacijenata koji su prethodno lečeni natalizumabom, za koji je PML utvrđeni rizik. Lekari moraju imati na umu da slučajevi PML-a do kojih je došlo nakon nedavnog prekida lečenja natalizumabom možda ne uključuju limfopeniju.

Takođe, do većine potvrđenih slučajeva PML-a povezanih sa dimetil fumaratom došlo je kod pacijenata koji su prethodno primali imunomodulatornu terapiju.

Kod prelaska pacijenata sa druge terapije koja modifikuje tok bolesti na dimetil fumarat treba uzeti u obzir poluživot i način delovanja druge terapije kako bi se izbegao aditivni imunološki efekat uz istovremeno smanjenje rizika od reaktivacije MS. Preporučuje se da se uradi kompletna krvna slika pre početka primene dimetil fumarata, a potom da se radi redovno tokom lečenja (videti Testiranje krvi/laboratorijski testovi u napred navedenom tekstu).

Teško oštećenje funkcije bubrega i jetre

Dimetil fumarat nije ispitan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, pa je potreban oprez prilikom lečenja takvih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Teška aktivna bolest gastrointestinalnog trakta

Dimetil fumarat nije ispitivan kod pacijenta sa teškom aktivnom bolešću gastrointestinalnog trakta, pa je potreban oprez prilikom lečenja takvih pacijenata.

Naleti crvenila

U kliničkim ispitivanjima kod 34% pacijenata lečenih dimetil fumaratom pojavili su se naleti crvenila. Kod većine pacijenata kod kojih su se pojavili naleti crvenila, oni su bili blagi ili umereni. Podaci iz ispitivanja na zdravim dobrovoljcima ukazuju na to da je nalet crvenila povezan sa dimetil fumaratom najverovatnije posredovan prostaglandinima. Kratka kura lečenja dozom od 75 mg acetilsalicilne kiseline bez neenteričkog omotača može imati povoljan učinak kod pacijenata sa nepodnošljivim naletima crvenila (videti odeljak 4.5). U dva ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima smanjila se pojava i težina naleta crvenila kada je dužina intervala doziranja smanjena.

U kliničkim ispitivanjima, 3 od ukupno 2560 pacijenata lečenih dimetil fumaratom imala su ozbiljne simptome naleta crvenila, koji su verovatno bili reakcije preosetljivosti ili anafilaktoidne reakcije. Navedeni događaji nisu bili opasni po život, ali je zbog njih bila potrebna hospitalizacija. Oni koji propisuju ovaj lek i pacijenti treba da obrate pažnju na tu mogućnost u slučaju pojave teških reakcija naleta crvenila (videti odeljke 4.2, 4.5 i 4.8).

Anafilaktičke reakcije

Nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi anafilaksije/anafilaktoidne reakcije nakon primene dimetil fumarata (videti odeljak 4.8). Simptomi mogu uključivati dispneju, hipoksiju, hipotenziju, angioedem, osip ili urtikariju. Mehanizam kojim dimetil fumarat izaziva anafilaksiju nije poznat. Te reakcije uglavnom nastaju nakon prve doze, ali se takođe mogu pojaviti u bilo kom trenutku tokom lečenja i biti ozbiljne i opasne po život. Pacijentima se mora savetovati da prekinu primenu dimetil fumarata i da potraže hitnu medicinsku pomoć ako primete znake ili simptome anafilaksije. Ne sme se ponovno započeti ova terapija (videti odeljak 4.8).

Infekcije

U placebom kontrolisanim ispitivanjima faze 3, incidenca infekcija (60% naspram 58%) i ozbiljnih infekcija (2% naspram 2%) bila je slična kod pacijenata lečenih dimetil fumaratom ili placebom. Međutim, zbog imunomodulatornih svojstava dimetil fumarata (videti odeljak 5.1), ako pacijent razvije ozbiljnu infekciju potrebno je razmotriti privremeni prekid lečenja dimetil fumaratom i ponovno procijeniti odnos koristi i rizika pre ponovnog uvođenja ove terapije. Pacijentima koji primaju dimetil fumarat treba savetovati da simptome infekcije prijave lekaru. Pacijenti sa ozbiljnim infekcijama ne smeju započeti lečenje dimetil fumaratom sve dok infekcija ne bude izlečena.

Nije bilo povećane incidence ozbiljnih infekcija primećenih kod pacijenata sa brojem limfocita $< 0,8 \times 10^9/L$ ili $< 0,5 \times 10^9/L$ (videti dio 4.8). Ako se terapija nastavlja u prisustvu umerene do teške produžene limfopenije, ne može se isključiti rizik od oportunističke infekcije, uključujući PML (videti odeljak 4.4, pododeljak „PML“).

Herpes zoster infekcije

Tokom primjene dimetil fumarata prijavljeni su slučajevi herpes zoster (videti odeljak 4.8). Većina slučajeva nije bila ozbiljne prirode, ali prijavljeni su i ozbiljni slučajevi, uključujući diseminirani oblik herpes zoster, očni herpes zoster, ušni herpes zoster, herpes zoster infekciju neurološkog sistema, meningoencefalitis izazvan herpes zosterom i meningomijelitis izazvan herpes zosterom. Ove neželjene reakcije se mogu pojaviti u bilo kom momentu tom lečenja. Pacijente je potrebno pratiti na pojavu znakova i simptoma herpes zoster, naročito ako je istovremeno prisutna i limfocitopenija. U slučaju pojave herpes zoster, potrebno je primeniti odgovarajuće lečenje. Kod

pacijenata sa ozbiljnim herpes zoster infekcijama potrebno je razmotriti prekid lečenja dimetil fumaratom dok se infekcija ne izleči (videti odeljak 4.8).

Početak lečenja

Lečenje treba započeti postepeno kako bi se smanjila učestalost naleta crvenila i gastrointestinalnih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.2).

Fankonijev sindrom (engl. Fanconi syndrome)

Prijavljeni su slučajevi pojave Fankonijevog sindroma povezani sa primenom leka koji sadrži dimetil fumarat u kombinaciji sa drugim esterima fumaratne kiseline. Rano dijagnostikovanje Fankonijevog sindroma i prekid lečenja dimetil fumaratom važni su za sprečavanje nastanka oštećenja funkcije bubrega i osteomalacije, jer je ovaj sindrom obično reverzibilan. Njegovi najvažniji znaci su: proteinurija, glikozurija (uz normalne nivoe šećera u krvi), hiperaminoacidurija i fosfaturija (moguće prisutna istovremeno sa hipofosfatemijom). Progresija može uključivati simptome kao što su poliurija, polidipsija i slabost proksimalnih mišića. U retkim slučajevima može se pojaviti hipofosfatemična osteomalacija sa nelokalizovanim bolovima kostiju, povišenim koncentracijama alkalne fosfataze u serumu i stres frakturama.

Važno je imati na umu da se Fankonijev sindrom može pojaviti i bez povišenih vrednosti kreatinina ili smanjene brzine glomerularne filtracije. U slučaju pojave nejasnih simptoma, potrebno je uzeti u obzir Fankonijev sindrom i sprovesti odgovarajuće pretrage.

Natrijum

Lek Dimtruzic sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tvrdoj gastrozistentnoj kapsuli, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antineoplastične, imunosupresivne ili kortikosteroidne terapije

Dimetil fumarat nije ispitivan u kombinaciji sa antineoplastičnim ili imunosupresivnim terapijama, pa je stoga potreban oprez tokom istovremene primene. U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, istovremeno lečenje relapsa kratkotrajnom intravenskom primenom kortikosteroida nije bilo povezano sa klinički relevantnim porastom infekcije.

Vakcine

Tokom primanja terapije dimetil fumarata može se razmotriti istovremeno vakcinisanje neživim vakcinama, prema nacionalnom programu vakcinacije. U kliničkom ispitivanju koje je uključilo 71 pacijenta sa RRMS-om, pacijenti koji su primali dimetil fumarat u dozi od 240 mg dva puta dnevno tokom najmanje 6 meseci (n=38) ili nepegilirani interferon tokom najmanje 3 meseca (n=33) razvili su uporediv imunološki odgovor (definisan kao povećanje titra posle vakcinacije za ≥ 2 puta u odnosu na onaj pre vakcinacije) na toksoid tetanusa (anamnestički antigen) i polisaharidnu konjugovanu vakcinu protiv meningokoke grupe C (novi antigen), dok je imunski odgovor na različite serotipove nekonjugovane 23-valentne polisaharidne vakcine protiv pneumokoke (antigen nezavisan od T ćelija) varirao kod obe terapijske grupe. Pozitivan imunski odgovor definisan kao povećanje titra antitela za ≥ 4 puta na ta tri vakcine postigao je manji broj pacijenata u obe terapijske grupe. Zabeležena je mala numerička razlika u odgovoru ispitanika na toksoid tetanusa i pneumokokni polisaharid serotipa 3 u grupi koja je primala nepegilirani interferon.

Nema kliničkih podataka o efikasnosti i bezbednosti živih oslabljenih vakcina kod pacijenata koji primaju dimetil fumarat. Žive vakcine mogu predstavljati povećan rizik od kliničke infekcije i ne

smeju se dati pacijentima lečenim dimetil fumaratom, osim u izuzetnim slučajevima, kada se smatra da je ovaj potencijalni rizik manji od rizika za pojedinca ako se ne vakciniše.

Ostali derivati fumarne kiseline

Tokom lečenja dimetil fumaratom treba izbegavati istovremenu primenu drugih derivata fumarne kiseline (topikalnu ili sistemsku).

Kod ljudi, esteraze ekstenzivno metabolišu dimetil fumarat pre nego što dođe u sistemsku cirkulaciju, a dalji metabolizam se odvija kroz ciklus trikarboksilatne kiseline, bez posredovanja sistema citohroma P450 (CYP). Nisu identifikovane potencijalne opasnosti od interakcija u *in vitro* ispitivanjima inhibicije i indukcije CYP-a, ispitivanju p-glikoproteina ili ispitivanjima vezivanja dimetil fumarata i monometil fumarata (primarni metabolit dimetil fumarata) na proteine.

Efekti drugih lekova na dimetil fumarat

Lekovi koji se obično koriste kod pacijenata sa multiplom sklerozom, intramuskularni interferon beta-1a i glatirameracetat, klinički su ispitani na potencijalne interakcije sa dimetil fumaratom i pokazalo se da nisu promenili farmakokinetički profil dimetil fumarata.

Dokazi iz ispitivanja na zdravim dobrovoljcima ukazuju na to da je nalet crvenila koji se povezuje sa dimetil fumaratom najvjerovatnije posredovan prostaglandinima. U dva ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima, primena 325 mg (ili ekvivalenta) acetilsalicilatne kiseline bez gastrorezistentnog omotača, 30 minuta pre primene dimetil fumarata, tokom 4 dana, odnosno tokom 4 nedelje doziranja respektivno, nije promenila farmakokinetički profil dimetil fumarata. Kod pacijenata sa RRMS-om, potrebno je razmotriti moguće rizike povezane sa terapijom acetilsalicilatnom kiselinom pre nego što se ona primeni istovremeno sa dimetil fumaratom. Dugotrajna (> 4 nedelje) neprekidna upotreba acetilsalicilatne kiseline nije ispitana (vidjeti odeljke 4.4 i 4.8).

Istovremena terapija sa nefrotoksičnim lekovima (kao što su aminoglikozidi, diuretici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi ili litijum) može povećati mogućnost neželjenih dejstava na bubrezima (npr. proteinurije, vidjeti odeljak 4.8) kod pacijenata koji primaju dimetil fumarat (videti odeljak 4.4 Testiranja krvi/laboratorijski testovi).

Konzumiranje umerenih količina alkohola nije imalo uticaja na izloženost dimetil fumaratu i nije bilo povezano sa povećanjem neželjenih reakcija. Potrebno je izbegavati konzumiranje velikih količina jakih alkoholnih pića (više od 30% alkohola po volumenu) u okviru jednog sata od primanja dimetil fumarata, jer alkohol može dovesti do povećane učestalosti gastrointestinalnih neželjenih reakcija.

Efekti dimetil fumarata na druge supstance

In vitro ispitivanja indukcije CYP-a nisu pokazala interakciju između dimetil fumarata i oralnih kontraceptiva. U jednom *in vivo* ispitivanju istovremena primena dimetil fumarata sa kombinovanim oralnim kontraceptivima (norgestimat i etinil estradiol) nije značajno promenila izloženost oralnim kontraceptivima. Iako nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestogene, dejstvo dimetil fumarata na izloženost tim kontraceptivima se ne očekuje.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo na odraslima.

4.6.Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Skromna količina podataka o trudnicama (između 300-1000 ishoda trudnoća) dostupna je iz registra trudnoća i spontanijh prijava nakon stavljanja leka u promet. Registar trudnoća za dimetil fumarat sadrži prospektivno prikupljene podatke o 289 ishoda trudnoća kod pacijentkinja sa MS-om koje su bile izložene dimetil fumaratu. Medijana trajanja izloženosti dimetil fumaratu iznosila je 4,6 gestacionih nedelja, uz ograničenu izloženost nakon 6. gestacione nedelje (44 ishoda trudnoća). Izloženost dimetil fumaratu tokom tako rane trudnoće ukazuje da dimetil fumarat ne izaziva malformacije ili da ne poseduje feto/neonatalnu toksičnost u poređenju sa opštom populacijom. Nije poznat rizik od dugotrajnije izloženosti dimetil fumaratu ili izloženosti u kasnijim fazama trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza preporučuje se izbegavanje primene dimetil fumarata tokom trudnoće. Dimetil fumarat se sme primenjivati tokom trudnoće samo ako je to jasno potrebno i ako potencijalna korist od ovog leka opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se dimetil fumarat ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje dimetil fumaratom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku dimetil fumarata na plodnost kod ljudi. Podaci iz nekliničkih ispitivanja ne upućuju na to da bi dimetil fumarat bio povezan sa povećanim rizikom od smanjenja plodnosti (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Dimetil fumarat ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije su naleti crvenila (35%) i gastrointestinalni neželjeni događaji (npr. dijareja (14%), mučnina (12%), bol u stomaku (10%), bol u gornjem delu abdomena (10%)). Naleti crvenila i gastrointestinalni neželjeni događaji imaju tendenciju da se jave na početku lečenja (prvenstveno u prvom mesecu), a pacijenti kod kojih se pojave naleti crvenila i gastrointestinalni neželjeni događaji mogu da ih i dalje povremeno imaju tokom celog lečenja dimetil fumaratom. Najčešće prijavljene neželjene reakcije koje su dovele do prekida lečenja su naleti crvenila (3%) i gastrointestinalni događaji (4%).

U placebom kontrolisanim i nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima faze II i III, ukupno 2513 pacijenata primalo je dimetil fumarat tokom perioda od do 12 godina, sa ukupnom izloženošću koja je ekvivalentna 11318 bolesnik–godina. Ukupno 1169 pacijenata je primalo dimetil fumarat tokom najmanje 5 godina, dok je 426 pacijenata primalo dimetil fumarat tokom najmanje 10 godina.

Iskustvo u nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima je u skladu sa iskustvom dobijenim iz placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije dobijene iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja bezbednosti primene leka nakon dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet i spontanijh prijava navedene su u tabeli datoj u nastavku.

Neželjene reakcije su prikazane kao preporučeni MedDRA termini prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Klasifikacija učestalosti neželjenih reakcija je izvršena na sledeći način:

- veoma često ($\geq 1/10$);
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);
- veoma retko ($< 1/10000$);
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost (svi gradusi)
Infekcije i infestacije	Gastroenteritis	često
	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	nepoznato
	Herpes zoster	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Limfopenija	često
	Leukopenija	često
	Trombocitopenija	povremeno
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	povremeno
	Anafilaksa	nepoznato
	Dispneja	nepoznato
	Hipoksija	nepoznato
	Hipotenzija	nepoznato
	Angioedem	nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Osećaj žarenja	često
Vaskularni poremećaji	Nalet crvenila	vrlo često
	Nalet vrućine	često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Rinoreja	nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Proliv	vrlo često
	Mučnina	vrlo često
	Bol u gornjem delu abdomena	vrlo često
	Bol u stomaku	vrlo često
	Povraćanje	često
	Dispepsija	često
	Gastritis	često
	Poremećaj gastrointestinalnog sistema	često

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost (svi gradusi)
Hepatobilijarni poremećaji	Povišena aspartat aminotransferaza	često
	Povišena alanin aminotransferaza	često
	Oštećenje jetre izazvano lekom	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	često
	Osip	često
	Eritem	često
	Alopecija	često
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Proteinurija	često
Opšti poremećaji i stanja na mestu primene leka	Osećaj vrućine	često
Ispitivanja	Ketoni mereni u mokraći	vrlo često
	Prisustvo albumina u mokraći	često
	Snižen broj belih krvnih zrnaca	često

Opis odabranih neželjenih reakcija

Nalet crvenila

U placebo kontrolisanim ispitivanjima, incidenca naleta crvenila (34% naspram 4%), odnosno naleta vrućine (7% naspram 2%) bila je povećana kod pacijenata lečenih dimetil fumaratom u poređenju sa placebo. Nalet crvenila je obično opisan kao nalet crvenila ili nalet vrućine, ali može uključiti i druge događaje (npr. toplinu, crvenilo, svrab i osećaj žarenja). Pojave naleta crvenila imaju tendenciju da se jave na početku lečenja (prvenstveno u prvom mesecu lečenja). Kod pacijenata koji su imali nalete crvenila, ti događaji se mogu povremeno ponavljati tokom lečenja dimetil fumaratom. Kod većine ovih pacijenata, pojave naleta crvenila su bile blage ili umerene. Sveukupno, 3% pacijenata lečenih dimetil fumaratom je prekinulo lečenje zbog naleta crvenila. Incidenca ozbiljnih naleta crvenila koji se mogu karakterisati kao generalizovani eritem, osip i/ili pruritus, javila se kod manje od 1% pacijenata lečenih dimetil fumaratom (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5).

Gastrointestinalne neželjene reakcije

Incidenca gastrointestinalnih događaja (npr. dijareja [14% naspram 10%], mučnina [12% naspram 9%], bol u gornjem delu abdomena [10% naspram 6%], bol u stomaku [9% naspram 4%], povraćanje [8% naspram 5%] i dispepsija [5% naspram 3%]) povećana je kod pacijenata lečenih dimetil fumaratom u odnosu na placebo. Gastrointestinalni neželjeni događaji imaju tendenciju da se pojave na početku lečenja (prvenstveno u prvom mesecu) i kod pacijenata koji su osetili gastrointestinalne neželjene reakcije, može se desiti da se povremeno pojavljuju tokom daljeg lečenja dimetil fumaratom. Kod većine pacijenata kod kojih su se javile gastrointestinalne neželjene reakcije, oni su bili blagi ili umereni. Četiri posto (4%) pacijenata lečenih dimetil fumaratom prekinulo je lečenje zbog gastrointestinalnih neželjenih reakcija. Incidenca ozbiljnih gastrointestinalnih neželjenih reakcija, uključujući gastroenteritis i gastritis, primećena je kod 1% pacijenata lečenih dimetil fumaratom (videti odeljak 4.2).

Funkcija jetre

Na osnovu podataka iz placebo kontrolisanih ispitivanja, većina pacijenata sa povišenim transaminazama jetre imala je koncentracije < 3 puta ULN (gornja granica referentne vrednosti; eng. *upper limit of normal*, ULN). Povećana incidenca povišenja koncentracija transaminaza jetre kod pacijenata lečenih dimetil fumaratom u odnosu na placebo primećena je uglavnom tokom prvih 6 meseci lečenja. Povećanje koncentracije alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze ≥ 3 puta ULN primećena su kod 5%, odnosno 2% pacijenata koji su primali placebo i 6%, odnosno 2% pacijenata lečenih dimetil fumaratom. Ukidanje terapije zbog povišenih koncentracija transaminaza jetre bio je $< 1\%$ i sličan je kod pacijenata lečenih dimetil fumaratom ili placebo. U placebo kontrolisanim ispitivanjima nisu primećena povećanja koncentracija transaminaza ≥ 3 puta ULN, uz istovremeni porast koncentracije ukupnog > 2 puta ULN.

Porast koncentracije enzima jetre i slučajevi oštećenja funkcije jetre izazvanih lekom (porast koncentracije transaminaza ≥ 3 puta ULN uz istovremeni porast ukupnog bilirubina > 2 puta ULN) prijavljeni su kod primene dimetil fumarata nakon stavljanja leka u promet, a nestali su sa obustavom terapije.

Limfopenija

Većina pacijenata u placebo kontrolisanim ispitivanjima ($> 98\%$) je imala normalan broj limfocita pre početka lečenja. Nakon lečenja dimetil fumaratom, srednja vrednost broja limfocita smanjivala se tokom prve godine, nakon čega je usledio plato. U proseku, broj limfocita se smanjio otprilike za 30% od početne vrednosti. Srednja vrednost i medijana broja limfocita ostali su u granicama normalnih vrednosti. Broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/L$ zabeležen je kod $< 1\%$ pacijenata koji su primali placebo i kod 6% pacijenata lečenih dimetil fumaratom. Broj limfocita $< 0,2 \times 10^9/L$ zabeležen je kod 1 pacijenta lečenog dimetil fumaratom i ni kod jednog pacijenta koji je primao placebo.

U kliničkim ispitivanjima (kontrolisanim i nekontrolisanim), 41% pacijenata lečenih dimetil fumaratom imalo je limfopeniju (definisanu u tim ispitivanjima kao $< 0,91 \times 10^9/L$). Blaga limfopenija (broj limfocita $\geq 0,8 \times 10^9/L$ do $< 0,91 \times 10^9/L$) zabeležena je kod 28% pacijenata, umerena limfopenija (broj limfocita $\geq 0,5 \times 10^9/L$ do $< 0,8 \times 10^9/L$) u trajanju od najmanje šest meseci zabeležena je kod 11% pacijenata, a teška limfopenija (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/L$) u trajanju od najmanje šest meseci zabeležena je kod 2% bolesnika. U grupi sa teškom limfopenijom broj limfocita u većini slučajeva je ostao $< 0,5 \times 10^9/L$ uz nastavak terapije.

Takođe, u prospektivnom nekontrolisanom ispitivanju sprovedenom nakon stavljanja leka u promet, u 48. nedelji lečenja dimetil fumaratom ($n=185$), broj CD4⁺ T ćelija se smanjio umereno (broj ćelija od $\geq 0,2 \times 10^9/L$ do $< 0,4 \times 10^9/L$) ili ozbiljno ($< 0,2 \times 10^9/L$) kod do 37 %, odnosno 6% pacijenata, dok je broj CD8⁺ T ćelija češće bio smanjen i kod do 59 % pacijenata broj tih ćelija je iznosio $< 0,2 \times 10^9/L$, a kod 25 % pacijenata taj broj je iznosio $< 0,1 \times 10^9/L$. U kontrolisanim i nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima, pacijenti sa brojem limfocita ispod donje granice referentnih vrednosti (LLN), koji su prekinuli lečenje dimetil fumaratom, bili su praćeni do povratka broja limfocita na LLN (videti odeljak 5.1).

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Slučajevi infekcija izazvani virusom *John Cunningham* (JCV), koji je izazvao PML, zabeleženi su kod pacijenata lečenih dimetil fumaratom (videti odeljak 4.4). PML može biti smrtonosna ili izazvati tešku onesposobljenost. U jednom od kliničkih ispitivanja, jedan pacijent koji je primao dimetil fumarat razvio je PML, uz postojanje dugotrajne teške limfopenije (broj limfocita najčešće $< 0,5 \times 10^9/L$ tokom 3,5 godine), sa smrtnim ishodom. Nakon puštanja leka u promet, takođe je

došlo do pojave PML, uz prisustvo umerene i blage limfopenije ($> 0,5 \times 10^9/L$ do broja limfocita $< LLN$, definisane referentnim rasponom lokalne laboratorije).

U nekoliko slučajeva PML-a u kojima su podgrupe T ćelija proverene u vreme dijagnoze PML-a, CD8+ T ćelije su bile smanjene na $< 0,1 \times 10^9/L$, dok je smanjenje broja CD4+ T ćelija variralo (od $< 0,05$ do $0,5 \times 10^9/L$) i bilo je u korelaciji sa sveukupnom težinom limfopenije ($< 0,5 \times 10^9/L$ do vrednosti broja limfocita $< LLN$). Kao posledica toga, stopa CD4+/CD8+ je bila povećana kod tih pacijenata.

Čini se da dugotrajna umerena do teška limfopenija povećava rizik od nastanka PML-a prilikom primene dimetil fumarata, ali do PML-a je došlo i kod pacijenata sa blagom limfopenijom. Uz to, do većine slučajeva PML-a nakon puštanja leka u promet je došlo kod pacijenata starijih od 50 godina.

Infekcije virusom herpes zoster

Uz primenu dimetil fumarata prijavljeni su slučajevi herpes zoster infekcija. U dugotrajnom nastavku kliničkog ispitivanja u kome je lečeno 1736 pacijenata sa multiplom sklerozom, kod približno 5% njih, jednom ili više puta je došlo do pojave herpes zostera, od čega je u 42% pacijenata zoster bio u blagoj formi, kod 55% umerenoj, a kod 3% u teškoj formi. Vreme do pojave herpes zostera nakon primene prve doze dimetil fumarata bilo je u rasponu od približno 3 meseca do 10 godina. Kod 4 pacijenta, događaji nastanka herpes zoster infekcije su bili ozbiljni, ali svi su se oporavili. Kod većine ispitanika, uključujući i one kod kojih je nastupila ozbiljna herpes zoster infekcija, broj limfocita bio je veći od donje granice referentne vrednosti (LLN). Kod većine ispitanika sa istovremenim brojem limfocita nižim od donje granice referentne vrednosti, limfopenija je ocenjena kao umerena ili teška. Nakon stavljanja leka u promet, većina slučajeva herpes zoster infekcija nije bila ozbiljna i rešavala se lečenjem. Podaci o apsolutnom broju limfocita (ABL) kod pacijenata sa herpes zoster infekcijom iz vremena nakon stavljanja leka u promet su ograničeni, ali kada je limfopenija prijavljena, većina pacijenata je imala umerenu ($\geq 0,5 \times 10^9/L$ do $< 0,8 \times 10^9/L$) ili tešku ($< 0,5 \times 10^9/L$ do $0,2 \times 10^9/L$) limfopeniju (videti odeljak 4.4).

Odstupanja od normalnih laboratorijskih vrednosti

U placebom kontrolisanim ispitivanjima, merenje ketona u mokraći (1+ ili više) pokazivala su više vrednosti kod pacijenata lečenih dimetil fumaratom (45%) u poređenju sa placebom (10%). U kliničkim ispitivanjima nisu primećene nepovoljne kliničke posledice.

Vrednosti 1,25-dihidroksivitamina D su se smanjivale kod pacijenata lečenih dimetil fumaratom u odnosu na placebo (medijana postotka smanjenja od početne vrednosti nakon 2 godine iznosila je 25%, odnosno 15%), a vrednosti paratiroidnog hormona (PTH) su se povećale kod pacijenata lečenih dimetil fumaratom u odnosu na placebo (medijana postotka povećanja od početne vrednosti nakon 2 godine iznosila je 29%, odnosno 15%). Srednje vrednosti za oba parametra ostale su u normalnom rasponu.

Prolazno povećanje srednje vrednosti broja eozinofila zabeleženo je tokom prva 2 meseca terapije.

Pedijatrijska populacija

U 96-nedeljnom otvorenom, aktivno kontrolisanom randomizovanom ispitivanju, pedijatrijskih pacijenata sa RRMS (n = 7pacijenta starosti od 10 godina, pa do manje od 13 godina i n = 71pacijenti starosti od 13 godina, pa do manje od 18 godina) lečeni su primenom 120 mg dva puta na dan tokom 7 dana, a zatim 240 mg dva puta na dan tokom preostalog perioda lečenja.

Bezbednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata bio je sličan onom prethodno zabeleženom kod odraslih pacijenata.

Dizajn pedijatrijskog kliničkog ispitivanja razlikovao se od placebom kontrolisanih kliničkih ispitivanja na odraslim pacijentima. Zato se ne može isključiti uticaj dizajna kliničkog ispitivanja na razlike u broju neželjenih reakcija između pedijatrijske i odrasle populacije. U odnosu na odraslu populaciju, u pedijatrijskoj populaciji su češće zabeleženi ($\geq 10\%$) poremećaji gastrointestinalnog sistema, kao i respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji i neželjeni događaji pojave glavobolje i dismenoreje. Ti neželjeni događaji su prijavljeni kod pedijatrijskih pacijenata u sledećim postotcima:

- Glavobolja je zabeležena kod 28% pacijenata lečenih dimetil fumaratom naspram 36% pacijenata lečenih interferonom beta-1a;
- Gastrointestinalni poremećaji zabeleženi su kod 74% pacijenata lečenih dimetil fumaratom naspram 31% pacijenata lečenih interferonom beta-1a. Među njima, najčešće zabeležene neželjene reakcije tokom primene dimetil fumarata bile su bol u stomaku i povraćanje;
- Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji zabeleženi su kod 32% pacijenata lečenih dimetil fumaratom, naspram 11% pacijenata lečenih interferonom beta-1a. Među njima, najčešće neželjene reakcije zabeležene tokom primene dimetil fumarata bile su orofaringealni bol i kašalj.
- Dismenoreja je zabeležena kod 17% pacijenata lečenih dimetil fumaratom naspram 7% pacijenata lečenih interferonom beta-1a.

U malom 24-nedeljnom otvorenom nekontrolisanom ispitivanju sprovedenom na pedijatrijskim pacijentima sa RRMS, starosti 13 do 17 godina (120 mg dva puta na dan tokom 7 dana, a potom 240 mg dva puta na dan tokom preostalog perioda lečenja; $n = 22$), nakon koga je usledio produžetak ispitivanja u trajanju od 96 nedelja (240 mg dva puta na dan; $n = 20$), sigurnosni profil bio je sličan onome zabeleženom kod odraslih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja s dimetil fumaratom. Simptomi opisani u tim slučajevima bili su u skladu s poznatim profilom bezbednosti primene dimetil fumarata. Nema poznatih terapijskih intervencija koje bi pojačale eliminaciju dimetil fumarata, niti postoji poznati antidot. U slučaju predoziranja, preporučuje se započeti suportivno lečenje simptoma kako je klinički indikovano.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, ostali imunosupresivi

ATC šifra: L04AX07

Mehanizam dejstva

Mehanizam terapijskog dejstva dimetil fumarata na multiplu sklerozu nije jasan u potpunosti. Preklinička ispitivanja pokazuju da dimetil fumarat izaziva farmakodinamičke odgovore prvenstveno aktivacijom signalnog puta nuklearnog transkripcionog faktora Nrf2 [engl. *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*]. Pokazalo se da dimetil fumarat podstiče ekspresiju Nrf2 zavisnih antioksidativnih gena kod pacijenata (npr. NAD(P)H dehidrogenaza, kinon 1; [NQO1]).

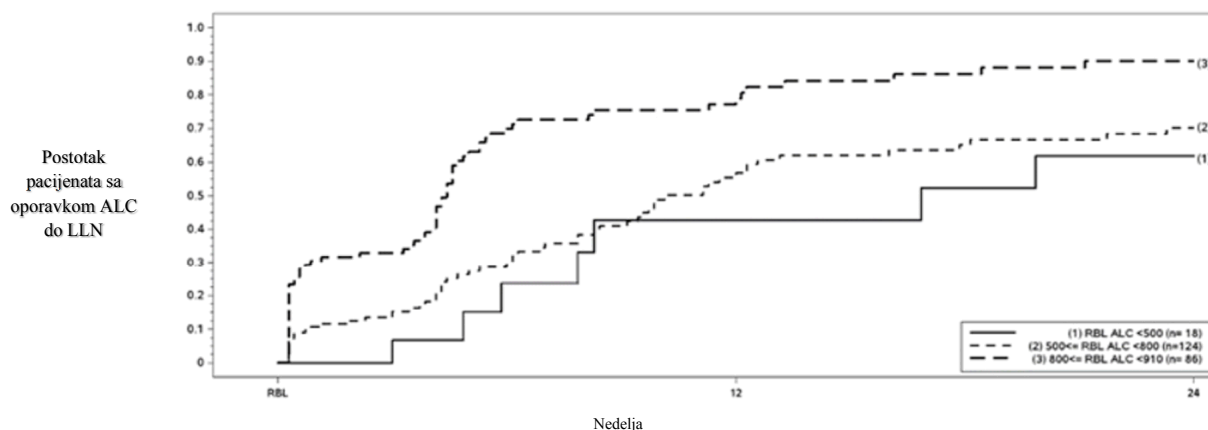
Farmakodinamska dejstva

Dejstva na imunski sistem

U nekliničkim i kliničkim ispitivanjima dimetil fumarat je pokazao antiinflamatorna i imunomodulatorna svojstva. Dimetil fumarat i monometil fumarat, primarni metabolit dimetil fumarata, značajno su smanjili aktivaciju imunskih ćelija i posledično otpuštanje proinflamatornih citokina kao odgovor na upalne stimulanse u nekliničkim modelima. U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa psorijazom, dimetil fumarat je uticao na fenotipove limfocita preko smanjenja profila proinflamatornih citokina (T_H1, T_H17) i bio je pristrasan prema antiinflamatornoj produkciji (T_H2). Dimetil fumarat je pokazao terapijsku aktivnost u višestrukim modelima inflamatorne i neuroinflamatorne povrede. U ispitivanjima faze 3 na ispitanicima sa multiplom sklerozom (ispitivanja DEFINE, CONFIRM i ENDORSE), nakon lečenja dimetil fumaratom, srednja vrednost broja limfocita smanjivala se u proseku za otprilike 30% od početne vrednosti tokom prve godine, nakon čega je usledio plato. U navedenim ispitivanjima, ispitanici koji su prekinuli lečenje dimetil fumaratom sa brojem limfocita ispod donje granice referentne vrednosti (LLN $0,9 \times 10^9/L$) bili su praćeni do povratka broja limfocita na LLN.

Slika 1 prikazuje udeo ispitanika bez produžene teške limfopenije za koje je procenjeno da će dosegnuti LLN, na osnovu Kaplan-Majerove metode (engl. *Kaplan-Meier method*). Vrednost na početku oporavka (engl. *recovery baseline*, RBL) definisana je kao zadnja vrijednost ABL-a pre prestanka lečenja. Procenjeni udeo ispitanika sa blagom, umerenom i teškom limfopenijom pri RBL-u kod kojih se broj limfocita oporavio do LLN ($ABL \geq 0,9 \times 10^9/L$) u 12. nedelji i 24. nedelji, prikazan je u tabelama 1, 2 i 3, uz 95%-tne intervale pouzdanosti. Standardna greška Kaplan-Meier procenitelja funkcije preživljenja izračunata je uz pomoć Grinvudove formule (engl. *Greenwood's formula*).

Slika 1: Kaplan-Meier metoda; udeo pacijenata kod kojih se broj limfocita oporavio do ≥ 910 ćelija/mm³ ($0,9 \times 10^9/L$) LLN u odnosu na vrednost na početku oporavka (RBL)



Broj pacijenata pod rizikom

RBL: ALC < 500 ćelija/mm³

18

6

4

RBL: ALC < 500 do < 500

124

33

17

ćelija/mm³

RBL: ALC ≥ 800 do < 910

86

12

4

Napomena: 500 ćelija/mm³, 800 ćelija/mm³, 910 ćelija/mm³ odgovara $0,5 \times 10^9/L$, $0,8 \times 10^9/L$, odnosno $0,9 \times 10^9/L$.

Tabela 1. Kaplan-Meier metoda; Udeo ispitanika za koje je procenjeno da će dostići LLN, blaga limfopenija prema vrednosti na početku oporavka (RBL), osim ispitanika sa produženom teškom limfopenijom

Broj ispitanika sa blagom limfopenijom ^a koji su pod rizikom	Početak N=86	Nedelja 12 N=12	Nedelja 24 N=4
Udeo koji je dostigao LLN (95% CI)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^aIspitanici sa ABL < $0,9 \times 10^9/L$ i $\geq 0,8 \times 10^9/L$ na RBL, izuzev ispitanika sa produženom teškom limfopenijom.

Tabela 2: Kaplan-Meier metoda; Udeo ispitanika za koje je procenjeno da će dostići LLN, umerena limfopenija prema prema vrednosti na početku oporavka (RBL), osim ispitanika sa produženom teškom limfopenijom

Broj ispitanika sa umernom limfopenijom ^a koji su pod rizikom	Početak N=124	Nedelja 12 N=33	Nedelja 24 N=17
Udeo koji je dostigao LLN (95% CI)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^aIspitanici sa ABL < $0,8 \times 10^9/L$ i $\geq 0,5 \times 10^9/L$ na RBL, izuzev ispitanika sa produženom teškom limfopenijom.

Tabela 3: Kaplan-Meier metoda; Udeo ispitanika za koje je procenjeno da će dostići LLN, umerena limfopenija prema prema vrednosti na početku oporavka (RBL), osim ispitanika sa produženom teškom limfopenijom

Broj ispitanika sa teškom limfopenijom ^a koji su pod rizikom	Početak N=18	Nedelja 12 N=6	Nedelja 24 N=4
Udeo koji je dostigao LLN (95% CI)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^aIspitanici sa ABL < $0,5 \times 10^9/L$ na RBL, izuzev ispitanika sa produženom teškom limfopenijom.

Klinička efikasnost i bezbednost

Sprovedena su dva dvogodišnja, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja kod obolelih od RRMS, (DEFINE sa 1234 ispitanika i CONFIRM sa 1417 ispitanika). Pacijenti sa progresivnim oblikom multiple skleroze nisu bili uključeni u navedena ispitivanja.

Efikasnost (videti tabelu 4) i bezbednost su pokazani kod pacijenata sa proširenom skalom neurološke onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) u rasponu od 0 do 5 bodova inkluzivno, koji su doživeli barem 1 relaps tokom godine pre randomizacije ili im je tokom 6 nedelja pre randomizacije urađeno MR snimanje mozga koje je pokazalo barem jednu gadolinijumski pozitivnu (Gd+) leziju. Ispitivanje CONFIRM je bilo slepo za ocenjivača (tj. lekar/istraživač koji ocenjuje terapijski odgovor ne zna kojoj grupi ispitanik pripada) i uključivalo je lek glatiramer acetat kao komparatorski lek.

U ispitivanju DEFINE, pacijenti su imali sledeće vrednosti medijana za karakteristike na početku ispitivanja: starost 39 godina, trajanje bolesti 7,0 godina, EDSS skor 2,0. Osim toga, 16% pacijenata imalo je EDSS skor > 3,5, 28% je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 42% je prethodno dobilo drugo odobreno lečenje za MS. U MR kohorti, 36% pacijenata koji su ušli u ispitivanje imali su Gd+ lezije na početku (srednja vrednost broja Gd+ lezija 1,4).

U ispitivanju CONFIRM, pacijenti su imali sledeće vrednosti medijana za karakteristike na početku ispitivanja: starost 37 godina, trajanje bolesti 6,0 godina i EDSS skor 2,5. Osim toga, 17% pacijenata imalo je EDSS skor > 3,5, 32% je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 30% je prethodno dobilo drugo odobreno lečenje za MS. U MR kohorti, 45% pacijenata koji su ušli u studiju je imalo Gd+ lezije na početku (srednja vrednost broja Gd+ lezija 2,4).

U poređenju sa placebo, pacijenti lečeni dimetil fumaratom su imali klinički i statistički značajno smanjenje primarne mere ishoda u ispitivanju DEFINE, udeo pacijenata sa relapsom unutar 2 godine i primarnu meru ishoda u ispitivanju CONFIRM, godišnju stopu relapsa (engl. *annualized relaps rate*, ARR) nakon 2 godine.

Tabela 4: Kliničke mere ishoda i mere ishoda MR snimanja u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetil fumarat 240 mg dva puta na dan	Placebo	Dimetil fumarat 240 mg dva puta na dan	Glatiramer acetat
Kliničke mere ishoda^a					
Br. ispitanika	408	410	363	359	350
Godišnja stopa relapsa	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Opseg stopa (95% CI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Udeo u relapsu	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Udeo progresije onesposobljenosti potvrđen nakon	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]

12 nedelja					
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Udeo progresije onesposobljenosti potvrđeno nakon 24 nedelje	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Mere ishoda MRI^b					
Br. ispitanika	165	152	144	147	161
Srednji broj (medijana) novih ili novo uvećanih T2 lezija tokom 2 godine	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Stopa srednje vrednosti lezija (95% CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetil fumarat 240 mg dva puta na dan	Placebo	Dimetil fumarat 240 mg dva puta na dan	Glatiramer acetat
Srednji broj (medijana) Gd lezija tokom 2 godine	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odnos verovatnoća (95% CI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Srednji broj (medijana) novih T1 hipointenzivnih lezija tokom 2 godine	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Srednja stopa lezija (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aSve analize kliničkih ishoda su bile na populaciji kod koje je postojala namera lečenja (engl. *intent-to-treat*); ^bMRI analiza je koristila MR kohortu;

*P-vrednost < 0,05; **P-vrednost < 0,01; ***P-vrednost < 0,0001; #bez statističkog značaja

Otvoreni, nekontrolisani nastavak ispitivanja (ENDORSE) u trajanju od 8 godina uključio je 1736 podobnih pacijenata sa RRMS iz pivotalnih ispitivanja (DEFINE i CONFIRM). Primarni cilj ispitivanja bila je procena dugoročne bezbednosti dimetil fumarata kod obolelih od RRMS. Od 1736 pacijenata, otprilike polovina njih (909, 52%) bila je lečena 6 godina ili duže. 501 pacijent je stalno lečen kroz sva 3 ispitivanja dimetil fumaratom 240 mg dva puta na dan, dok je 249 pacijenata koji su prethodno u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM primali placebo, u ispitivanju ENDORSE primalo lečenje sa 240 mg dimetil fumarata dva puta na dan. Pacijenti koji su kontinuirano primali lečenje dva puta na dan lečeni su do 12 godina.

Tokom ispitivanja ENDORSE, više od polovine pacijenata lečenih dimetil fumaratom 240 mg dva puta na dan nije imalo relaps. Kod pacijenata kontinuirano lečenih dva puta na dan u 3 ispitivanja, korigovana godišnja stopa relapsa je iznosila 0,187 (95% CI: 0,156; 0,244) u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM i 0,141 (95% CI: 0,119; 0,167) u ispitivanju ENDORSE. Kod pacijenata koji su prethodno primali placebo, korigovana godišnja stopa relapsa smanjena je sa 0,330 (95% CI: 0,266; 0,408) u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM na 0,149 (95% CI: 0,116; 0,190) u ispitivanju ENDORSE.

U ispitivanju ENDORSE, većina pacijenata (> 75%) nije imala potvrđenu progresiju onesposobljenosti (mereno 6-mesečnom održanošću progresije onesposobljenosti). Objedinjeni rezultati iz sva tri ispitivanja pokazuju da pacijenti lečeni dimetil fumaratom imaju dosledne i niske stope potvrđene progresije onesposobljenosti uz blagi porast prosečnih EDSS bodova tokom celokupnog ispitivanja ENDORSE. MR procene do 6 godina, uključujući 752 pacijenta koji su prethodno u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM bili uključeni u MR kohortu, pokazuju da većina pacijenata (otprilike 90%) nema Gd+ lezije. Tokom razdoblja od 6 godina, godišnje korigovan prosečan broj novih ili novoporoširenih T2 i novih T1 lezija ostao je nizak.

Efikasnost kod pacijenata sa visokom aktivnošću bolesti:

U ispitivanjima DEFINE i CONFIRM zabeležen je dosledan učinak lečenja relapsa u podgrupi pacijenata sa visokom aktivnošću bolesti, dok učinak u vremenu do 3 meseca kontinuiranog napredovanja onesposobljenosti nije jasno utvrđen. Zbog dizajna ispitivanja, bolest sa visokom aktivnošću je definisana na sledeći način:

- Pacijenti sa 2 ili više relapsa u jednoj godini i sa jednom ili više Gd-pozitivnih lezija na MRI mozga (n=42 u DEFINE; n=51 u CONFIRM); ili
- Pacijenti koji nisu imali odgovor na potpuno i odgovarajuće lečenje (bar godinu dana lečenja) beta-interferonom, nakon što su imali bar 1 relaps u prethodnoj godini dok su bili na terapiji i najmanje 9 T2-hiperintenzivnih lezija u kranijalnoj MRI ili bar 1 Gd-pozitivnu leziju, ili pacijenti sa nepromenjenom ili povećanom stopom relapsa u prethodnoj godini u poređenju sa prethodne 2 godine (n=177 u DEFINE; n=141 u CONFIRM).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost dimetil fumarata kod pedijatrijskih pacijenata sa RRMS procenjene su u randomizovanom, otvorenom, aktivno kontrolisanom ispitivanju sa kontrolnim uporednim lekom (interferon beta-1a) na uporednim grupama pacijenata obolelih od RRMS, starosti od 10 godina do manje od 18 godina. Stopedeset (150) pacijenata bilo je randomizovano da prima tokom 96 nedelja dimetil fumarat (240 mg dva puta na dan, peroralno) ili interferon beta-1a (30 µg i.m. jednom nedeljno). Primarna mera ishoda bila je postotak pacijenata koji nisu imale nove ili novoprosirene hiperintenzivne lezije T2 na snimcima magnetne rezonance u 96. nedelji. Glavna mera sekundarnog ishoda bio je broj novih ili novoprosirenih hiperintenzivnih lezija T2 na snimcima magnetne rezonance mozga u 96. nedelji. Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom, jer za primarnu meru ishoda nije bilo unapred planirane potvrdne hipoteze.

Postotak pacijenata u populaciji kod koje je postojala namera lečenja (ITT) bez novih ili novoprosirenih T2 lezija na MR snimcima u 96. nedelji u odnosu na početni broj iznosio je 12,8% u grupi koja je primala dimetil fumarat naspram 2,8% u grupi koja je primala interferon beta-1a. Srednji broj novih ili novoprosirenih T2 lezija u 96. nedelji u odnosu na početni broj, prilagođeno za broj T2 lezija na početku i starosnu dob (ITT populacija, isključujući pacijente bez MRI merenja), bio je 12,4 za dimetil fumarat i 32,6 za interferon beta-1a.

Do kraja 96-nedeljenog otvorenog ispitivanja, verovatnoća kliničkog relapsa iznosila je 34% u grupi koja je primala dimetil fumarat i 48% u grupi koja je primala interferon beta-1a.

Bezbednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata (starosti od 13 godina do manje od 18 godina) koji su primali dimetil fumarat kvalitativno je uporediv sa onim prethodno zabeleženim kod odraslih pacijenata (videti odeljak 4.8).

5.2.Farmakokinetički podaci

Peroralno primenjeni dimetil fumarat prolazi brzu predsistemska hidrolizu pomoću esteraza i pretvara se u svoj primarni metabolit, monometil fumarat, koji je takođe aktivan. Dimetil fumarat se ne može kvantifikovati u plazmi nakon peroralne primene dimetil fumarata. Prema tome, sve farmakokinetičke analize u odnosu na dimetil fumarat su obavljene sa koncentracijama monometil fumarata u plazmi. Farmakokinetički podaci su dobijeni od ispitanika sa multiplom sklerozom i od zdravih dobrovoljaca.

Resorpcija:

T_{max} monometil fumarata je 2 do 2,5 sati. S obzirom da dimetil fumarat gastrozistentne kaspule, tvrde sadrže granule koje su zaštićene gastrozistentnim omotačem, apsorpcija ne započinje sve dok kapsule ne napuste želudac (generalno manje od 1 sata). Nakon što su ispitanici sa multiplom sklerozom uzimali lek od 240 mg dva puta na dan sa hranom, medijana vršne vrednosti (C_{max}) je iznosila 1,72 mg/L, a sveukupna izloženost prema površini ispod krive (PIK) iznosila je 8,02 h.mg/L. C_{max} i PIK su se generalno povećavali približno proporcionalno dozi u ispitivanom rasponu (120 mg do 360 mg). U ispitivanjima na pacijentima sa multiplom sklerozom, dve doze od 240 mg su primenjene u razmaku od 4 sata, kao deo rasporeda doziranja od tri puta dnevno. To je dovelo do minimalnog nakupljanja izloženosti, pridonoseći povećanju medijana C_{max} od 12% u odnosu na doziranje od dva puta na dan (1,72 mg /L za dva puta na dan u poređenju sa 1,93 mg/L za tri puta na dan) bez implikacija po bezbednost.

Hrana nema klinički značajno dejstvo na izloženost dimetil fumaratu. Međutim, dimetil fumarat treba uzeti sa hranom jer se time poboljšava podnošljivost s obzirom na nalete crvenila ili gastrointestinalne neželjene događaje (videti odeljak 4.2).

Distribucija:

Prividni volumen distribucije nakon peroralne primene 240 mg dimetil fumarata varira između 60 L i 90 L. Vezanje monometil fumarata na proteine ljudske plazme je generalno između 27% i 40%.

Biotransformacija:

Kod ljudi, dimetil fumarat je vrlo podložan metabolisanju, tako da se manje od 0,1% doze izlučuje u nepromenjenom obliku u mokraći. Pre nego što dođe u sistemski krvotok, dimetil fumarat se početno metaboliše esterazama koje su rasprostranjene u gastrointestinalnom traktu, krvi i tkivima. Nakon toga, dimetil fumarat se metaboliše u ciklusu trikarboksilatne kiseline bez posredovanja citokrom P450 (CYP) sistema. Ispitivanje jednokratnom dozom od 240 mg ^{14}C -dimetilfumarata je pokazalo da je glukoza predominantni metabolit u ljudskoj plazmi. Drugi cirkulišući metaboliti uključuju fumaratnu kiselinu, citratnu kiselinu i monometil fumarat. Nizvodni metabolizam fumaratne kiseline se zbiva kroz ciklus trikarboksilatne kiseline, tako da je izdisanje CO_2 glavni put eliminacije.

Eliminacija:

Glavni put eliminacije dimetil fumarata je izdisanje CO_2 , čime se eliminiše 60% doze. Sekundarni putevi eliminacije su preko bubrega i fecesa, što čini 15,5% odnosno 0,9% doze.

Terminalno poluvreme monometil fumarata je kratko (oko 1 sat), tako da nakon 24 sata kod većine ljudi nema cirkulišućeg monometil fumarata. U terapijskom režimu sa višestrukim dozama dimetil fumarata ne dolazi do nakupljanja dimetil fumarata ili monometil fumarata.

Linearnost:

Izloženost dimetil fumaratu povećava se približno proporcionalno dozi sa jednokratnim i višekratnim dozama u ispitivanom rasponu od 120 mg do 360 mg.

Posebne populacije

Na osnovu rezultata analize varijance (ANOVA), telesna težina je glavna kovarijanta izloženosti (prema $C_{\max}$ i PIK-u) kod ispitanika sa RRMS, ali ne utiče na mere bezbednosti i efikasnosti procenjene u kliničkim ispitivanjima.

Pol i starosna dob nisu klinički značajno uticali na farmakokinetiku dimetil fumarata. Farmakokinetika kod pacijenata starih 65 i više godina nije ispitivana.

Insuficijencija bubrega:

Budući da je bubrežna eliminacija sekundarni put eliminacije dimetil fumarata, što čini manje od 16% primenjene doze, procena farmakokinetike kod lica sa oštećenjem bubrega nije sprovedena.

Insuficijencija jetre:

Budući da esterase metabolišu dimetil fumarat i monometil fumarat, bez posredovanja sistema CYP450, procena farmakokinetike kod lica sa oštećenjem jetre nije sprovedena.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil dimetil fumarata u dozi od 240 mg primenjivanog dva puta na dan bio je procenjen u malom otvorenom nekontrolisanom ispitivanju pacijenata sa RRMS starosti od 13 do 17 godina ($n=21$). Farmakokinetika dimetil fumarata kod ovih adolescentnih pacijenata bila je u skladu sa prethodno zapaženom kod odraslih pacijenata ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/L; $PIC_{0-12 \text{ sati}}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/L, što odgovara ukupnom dnevnom PIK-u od 7,24 h.mg/L).

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Neželjene reakcije u poglavljima „Toksikologija“ i „Reproduktivna toksičnost“ u daljem tekstu, nisu proučavane u kliničkim ispitivanjima, ali su viđene kod životinja na nivoima izloženosti koji su slični kliničkim nivoima izloženosti.

Genotoksičnost

Dimetil fumarat i monometil fumarat bili su negativni u nizu *in vitro* testova za ispitivanje mutagenosti (AMES test, hromozomska aberacija u ćelijama sisara). Dimetil fumarat je bio negativan u *in vivo* mikronukleusnom testu na pacovima.

Karcinogenost

Ispitivanja kancerogenosti dimetil fumarata sprovedena su u razdoblju do 2 godine na miševima i pacovima. Dimetil fumarat je primenjen peroralno u dozama od 25, 75, 200 i 400 mg/kg na dan kod miševa, a pri dozama od 25, 50, 100 i 150 mg/kg na dan kod pacova. Kod miševa, incidenca bubrežnog tubularnog karcinoma bila je povećana pri 75 mg/kg na dan, odnosno pri izloženosti (PIK) ekvivalentnoj onoj koja se postiže kod ljudi pri preporučenoj dozi. Kod pacova, incidenca bubrežnog tubularnog karcinoma i adenoma Lejdigovih ćelija testisa bila je povećana pri 100 mg/kg na dan, što je približno 2 puta veća izloženost od one koja se postiže kod ljudi pri preporučenoj dozi. Nije poznata relevantnost ovih nalaza za rizik kod ljudi.

Incidenca papiloma skvamoznih ćelija i karcinoma neglandunarnog želuca (kardijačnog dela želuca) bila je povećana pri ekvivalentnoj izloženosti preporučene ljudske doze kod miševa i ispod izloženosti preporučene ljudske doze kod pacova (na bazi PIK-a). Kardijačni deo želuca kod glodara nema ekvivalent kod ljudi.

Toksikologija

Neklinička ispitivanja sprovedena su na glodarima, kunićima i majmunima sa suspenzijom dimetil fumarata (dimetil fumarat u 0,8% hidroksipropil metilcelulozi) koja je primenjena gastričnom sondom. Ispitivanje hronične toksičnosti kod pasa sprovedeno je peroralnom primenom kapsula dimetil fumarata.

Primećene su promene na bubrezima nakon ponavljane peroralne primene dimetil fumarata kod miševa, pacova, pasa i majmuna. Kod svih vrsta životinja primećena je regeneracija bubrežnog tubularnog epitela, što upućuje na pojavu povrede. Kod pacova sa doživotnim doziranjem (dvogodišnje ispitivanje) primećena je bubrežna tubularna hiperplazija. Kod pasa koji su dnevne oralne doze dimetil fumarata primali 11 meseci, granica izračunata za kortikalnu atrofiju opažena je na osnovu PIK-a pri dozi 3 puta većoj od preporučene. Kod majmuna koji su dnevne oralne doze dimetil fumarata primali 12 meseci, nekroza pojedinih ćelija opažena je na osnovu PIK-a pri dozi 2 puta većoj od preporučene. Intersticijska fibroza i kortikalna atrofija opažene su na osnovu PIK-a pri dozi 6 puta većoj od preporučene. Nije poznata relevantnost ovih nalaza za ljude.

Primećena je degeneracija seminiferog epitela u testisima pacova i pasa. Promene su primećeni pri primeni približno preporučene doze kod pacova i kao i kod one koja je 3 puta veće od preporučene doze kod pasa (na osnovu PIK-a). Nije poznata relevantnost ovih nalaza kod ljudi.

U ispitivanjima u trajanju od 3 meseca ili dužim, kardijačni deo želuca miševa i pacova sastojao se od hiperplazija pločastog epitela i hiperkeratoza, zapaljenja i papiloma pločastih ćelija i karcinoma. Ne postoji ekvivalent kod ljudi za kardijačni deo želuca miševa i pacova.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Peroralna primena dimetil fumarata kod mužjaka pacova od 75, 250 i 375 mg/kg na dan pre i za vreme parenja nije imala uticaja na mušku plodnost do najviše testirane doze (najmanje 2 puta veće od preporučene doze na osnovu PIK-a). Peroralna primena dimetil fumarata na ženka pacova od 25, 100 i 250 mg/kg na dan pre i za vreme parenja i nastavak do 7. dana gestacije, izazvala je smanjenje broja estrus faza po 14 dana, a povećala je broj životinja sa dužim diestrusom pri najvišoj testiranoj dozi (11 puta većoj od preporučene doze na osnovu PIK-a). Međutim, ove promene ne utiču na plodnost ili broj začetih vijabilnih fetusa. Prikazano je da dimetil fumarat prolazi kroz membranu placente u krv fetusa kod pacova i kunića, sa stopama plazmatske koncentracije u fetusu prema majci 0,48 do 0,64, odnosno 0,1. Nisu zabeležene malformacije kod bilo koje doze dimetil fumarata kod pacova ili kunića. Primena dimetil fumarata u oralnim dozama od 25, 100 i 250 mg/kg na dan gravidnim ženka pacova tokom razdoblja organogeneze rezultirala je neželjenim dejstvima kod majke pri dozi 4 puta većoj od preporučene na osnovu PIK-a i niskom telesnom težinom fetusa, kao i usporenim okoštavanjem (metatarzalne falange i falange stražnjih nogu) pri dozi 11 puta većoj od preporučene na osnovu PIK-a. Manja težina fetusa i odgođeno okoštavanje smatrani su posledicama toksičnosti za majke (smanjena telesna težina i potrošnja hrane).

Peroralna primjena dimetil fumarata od 25, 75 i 150 mg/kg na dan skotnim ženka kunića tokom organogeneze nije imala uticaja na embriofetalni razvoj i rezultirala je smanjenjem majčine telesne

težine pri dozi 7 puta većoj od preporučene i povećanom pobačaju kod doze 16 puta veće od preporučene na osnovu PIK-a.

Peroralna primena dimetil fumarata od 25, 100 i 250 mg/kg na dan ženkama pacova tokom gravidnosti i laktacije rezultirala je nižim telesnim težinama u F1 potomstvu i kašnjenjem u seksualnom sazrevanju mužjaka F1 potomstva kod doze 11 puta veće od preporučene na osnovu PIK-a. Nije bilo uticaja na plodnost kod F1 potomstva. Manja telesna težina potomstva smatrala se posledicom toksičnosti za majku.

Toksičnost kod juvenilnih životinja

Dva ispitivanja toksičnosti sprovedena na juvenilnim pacovima svakodnevnom peroralnom primenom dimetil fumarata od 28. do 90. – 93. dana posle okota (što odgovara dobi od otprilike 3 ili više godina kod ljudi) otkrila je toksičnost za ciljne organe bubreg i kardijačni deo želuca, slične onima ustanovljenim kod odraslih životinja. U prvom ispitivanju, dimetil fumarat nije uticao na razvoj, neurobihevioralno ponašanje ili plodnost kod ženki i mužjaka pri primeni doza do najviše 140 mg/kg na dan (približno 4,6 puta više od preporučene doze za ljude na osnovu ograničenih podataka za PIK kod pedijatrijskih pacijenata). Slično tome, u drugom ispitivanju na juvenilnim mužjacima pacova efekti na reproduktivne organe i pomoćne žlezde mužjaka nisu opaženi pri primeni doza dimetil fumarata do najviše 375 mg/kg na dan (oko 15 puta više od pretpostavljene vrednosti PIK-a pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi). Međutim, kod juvenilnih mužjaka pacova očigledan je bio smanjeni sadržaj minerala i mineralna gustina kosti femura i lumbalnih pršljenova. Denzitometrijske promene kostiju opažene su takođe i kod juvenilnih pacova nakon peroralne primene diroksimel fumarata, drugog estera fumarne kiseline koji se *in vivo* metaboliše u isti aktivni metabolit monometil fumarat. NOAEL vrednost za denzitometrijske promene kod juvenilnih pacova bila je približno 1,5 puta veća od predviđene vrednosti PIK-a pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi. Moguća je povezanost između dejstava na kosti i manje telesne težine, ali uloga direktnog dejstva se ne može isključiti. Nalazi na kostima su od ograničenog značaja za odrasle pacijente. Značaj za pedijatrijske pacijente nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule

kroskarmeloza-natrijum
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
natrijum-stearil fumarat
metakrilna kiselina – metil-metakrilat kopolimer (1:1)
metakrilna kiselina – etil akrilat kopolimer (1:1) disperzija 30%
talk
trietil-citrat
glicerol-monostearat 40-55
polisorbat 80

Omotič kapsule

želatin
titan-dioksid (E171)
gvožđe-oksidi, žuti (E172)
Brilliant Blue FCF (E133)

Mastilo za štampu na kapsuli (crno mastilo)

šelak glazura~45% (20% esterifikovana)
gvožđe-oksidi, crni (E172)

propilenglikol (E1520)
amonijum-hidroksid 28%

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Dimtruzic, 120 mg, gastorezistentne kapsule, tvrde

Unutrašnje pakovanje je Al//PVC/PVDC blister koji sadrži 14 gastorezistentnih kapsula, tvrdih. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 14 gastorezistentnih kapsula, tvrdih i Uputstvo za lek.

Dimtruzic, 240 mg, gastorezistentne kapsule, tvrde

Unutrašnje pakovanje je Al//PVC/PVDC blister koji sadrži 14 gastorezistentnih kapsula, tvrdih. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 4 blistera sa po 14 gastorezistentnih kapsula, tvrdih (ukupno 56 gastorezistentnih kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Dimtruzic, 120 mg, gastorezistentna kapsula, tvrda: 000461860 2023

Dimtruzic, 240 mg, gastorezistentna kapsula, tvrda: 000461365 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

24.04.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2025.