

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

DIMETIL FUMARAT CORAPHARM, 120 mg, gastrozistentne kapsule, tvrde
DIMETIL FUMARAT CORAPHARM, 240 mg, gastrozistentne kapsule, tvrde

INN: dimetilfumarat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

DIMETIL FUMARAT CORAPHARM, *120 mg, gastrozistentne kapsule, tvrde*
Jedna gastrozistentna kapsula, tvrda sadrži 120 mg dimetilfumarata.

DIMETIL FUMARAT CORAPHARM, *240 mg, gastrozistentne kapsule, tvrde*
Jedna gastrozistentna kapsula, tvrda sadrži 240 mg dimetilfumarata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna kapsula, tvrda

DIMETIL FUMARAT CORAPHARM, *120 mg, gastrozistentne kapsule, tvrde*
Jedna gastrozistentna kapsula, tvrda sadrži 120 mg dimetilfumarata.

Tvrde želatinske kapsule, veličine 0, dužine 21,4 mm koja se sastoji od zelene neprozirne kapice i belog neprozirnog tela kapsule na kome je crnim mastilom odštampana oznaka "DMF 120". Kapsula sadrži bele do skoro bele mini tablete.

DIMETIL FUMARAT CORAPHARM, *240 mg, gastrozistentna kapsule, tvrde*
Jedna gastrozistentna kapsula, tvrda sadrži 240 mg dimetilfumarata.

Tvrde želatinske kapsule, veličine 00, dužine 23,2 mm, zelenog neprozirnog tela i zelene neprozirne kapice, na telu kapsule je odštampano "DMF 240". Kapsula sadrži bele do skoro bele mini tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek DIMETIL FUMARAT CORAPHARM je indikovano za lečenje odraslih i pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 13 godina i starijih sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba započeti pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju multiple skleroze.

Doziranje

Početna doza je 120 mg dva puta dnevno. Posle 7 dana, dozu treba povećati na preporučenu dozu održavanja od 240 mg dva puta dnevno (videti odeljak 4.4).

Ukoliko pacijent propusti dozu, ne treba uzimati duplu dozu. Pacijent može da uzme propuštenu dozu samo ako je između doza proteklo 4 sata. U suprotnom, treba sačekati po rasporedu doziranja do sledeće doze.

Privremeno smanjenje doze na 120 mg dva puta dnevno može smanjiti pojavu crvenila sa naletima vrućine i gastrointestinalnih neželjenih reakcija. U okviru mesec dana treba da se nastavi sa preporučenom dozom održavanja od 240 mg dva puta dnevno.

Lek DIMETIL FUMARAT CORAPHARM treba uzimati sa hranom (videti odeljak 5.2).

Uzimanje leka DIMETIL FUMARAT CORAPHARM sa hranom može poboljšati podnošljivost kod pacijenata kojih se javlja crvenilo sa naletima vrućine i gastrointestinalne neželjene reakcije (videti odeljke 4.4, 4.5 i 4.8).

Posebne populacije

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima sa lekom DIMETIL FUMARAT CORAPHARM bila je ograničena izloženost pacijenata starosti od 55 godina i više i nije bio uključen dovoljan broj pacijenata uzrasta od 65 godina i više kako bi bilo moguće utvrditi da li pacijenti ove starosne dobi reaguju drugačije od mlađih pacijenata (videti odeljak 5.2). Prema načinu delovanja aktivne supstance nema teorijskih razloga za prilagođavanje doze kod starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Lek DIMETIL FUMARAT CORAPHARM nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Na osnovu kliničkih farmakoloških ispitivanja, nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2). Oprez je potreban kod lečenja pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Doziranje je isto za odrasle i pedijatrijske pacijente uzrasta od 13 godina i starije.

Trenutno dostupni podaci su navedeni u odeljcima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Za decu uzrasta između 10 i 12 godina dostupni su ograničeni podaci.

Bezbednost i efikasnost dimetilfumarata kod dece mlađe od 10 godina nisu još uvek utvrđeni.

Način primene

Lek DIMETIL FUMARAT CORAPHARM je namenjen za oralnu primenu.

Kapsulu treba progutati celu. Kapsula ili njen sadržaj se ne smeju lomiti, deliti, rastvoriti, sisati ili žvakati, jer acidorezistentni omotač mikrotableta sprečava iritirajuće dejstvo na creva.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Sumnja da postoji ili je već potvrđena progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Analitze krvi /laboratorijske analize

U kliničkim ispitivanjima kod osoba na terapiji dimetilfumaratom primećene su promene u vrednostima laboratorijskih analiza za ispitivanje funkcije bubrega (videti odeljak 4.8). Klinička povezanost ovih promena nije poznata. Procena funkcije bubrega (npr. određivanjem koncentracije kreatinina, azota iz uree u krvi, analiza urina) se preporučuje pre početka lečenja, nakon 3 i 6 meseci lečenja, a nakon toga svakih 6 do 12 meseci i kako je klinički indikovano.

Terapija dimetilfumaratom može dovesti do oštećenja funkcije jetre usled primene leka, uključujući povećanje koncentracije enzima jetre (≥ 3 puta veće od gornje granice normale (GGN)) i povećanje koncentracije

ukupnog bilirubina (≥ 2 GGN). Te promene mogu nastupiti odmah, nakon nekoliko nedelja ili nakon dužeg vremena. Povlačenje neželjenih reakcija primećeno je nakon prekida lečenja. Pre započinjanja terapije i tokom terapije preporučuje se određivanje koncentracije aminotransferaza u serumu (npr. alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST)) i koncentracije ukupnog bilirubina, kako je klinički indikovano.

Pacijenti na terapiji lekom DIMETIL FUMARAT CORAPHARM mogu razviti limfopeniju (videti odeljak 4.8). Pre započinjanja terapije lekom DIMETIL FUMARAT CORAPHARM mora se proveriti kompletna krvna slika, uključujući limfocite. Ako se utvrdi da je broj limfocita manje od normalnog raspona, potrebno je uraditi detaljnu analizu potencijalnih uzroka pre započinjanja terapije lekom DIMETIL FUMARAT CORAPHARM. Dimetilfumarat nije ispitivan kod pacijenata sa već postojećim malim brojem limfocita pa je potreban oprez pri lečenju ovih pacijenata.

Terapija lekom DIMETIL FUMARAT CORAPHARM se ne sme započinjati kod pacijenata sa teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/L$).

Kompletna krvna slika, uključujući limfocite, mora se proveravati svaka 3 meseca nakon početka terapije.

Zbog povećanog rizika od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), kod pacijenata sa limfopenijom preporučuju se sledeće dodatne mere opreza:

- terapiju dimetilfumaratom potrebno je prekinuti kod pacijenata sa dugotrajnom teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/L$) koja traje duže od 6 meseci.
- odnos koristi i rizika terapije dimetilfumaratom treba razmotriti kod pacijenata sa neprekidnim umerenim smanjenjem apsolutnog broja limfocita $\geq 0,5 \times 10^9/L$ i $< 0,8 \times 10^9/L$ u trajanju dužem od 6 meseci
- kod pacijenata sa brojem limfocita manjim od donje granice normalnih vrednosti definisane referentnim rasponom lokalne laboratorije, preporučuje se redovno praćenje apsolutnog broja limfocita. Treba razmotriti dodatne faktore koji mogu povećati individualni rizik od PML (videti deo o PML nastavku).

Broj limfocita treba pratiti do oporavka (videti odeljak 5.1). Nakon oporavka i u odsustvu drugih opcija lečenja, odluka da li će se ponovo početi sa primenom leka DIMETIL FUMARAT CORAPHARM nakon prekida lečenja treba da bude zasnovana na kliničkoj proceni.

Snimanje magnetnom rezonancom (MR)

Pre započinjanja terapije dimetilfumaratom, početni MR nalaz (urađen obično u okviru 3 meseca), treba da bude dostupan kao referenca. Potrebu za daljim MR snimanjem treba razmotriti u skladu sa nacionalnim i lokalnim preporukama. MR snimanje se može smatrati kao deo pojačanog nadzora kod pacijenata za koje se smatra da imaju povećan rizik od PML-a. U slučaju kliničke sumnje na PML, treba odmah uraditi MR pregled u dijagnostičke svrhe.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Slučajevi PML-a su prijavljeni kod pacijenata na terapiji dimetilfumaratom (videti odeljak 4.8). PML je oportunistička infekcija uzrokovana *John-Cunningham* virusom (JCV), koja može imati smrtni ishod ili može dovesti do teškog invaliditeta.

Do slučajeva PML došlo je tokom primene dimetilfumarata i drugih lekova koji sadrže fumarate u stanju limfopenije (broj limfocita ispod donje granice normalnih vrednosti). Čini se da produžena umerena do teška limfopenija povećava rizik za nastanak PML-a kod pacijenata na terapiji dimetilfumaratom, ali se rizik ne može isključiti ni kod pacijenata sa blagom limfopenijom.

Dodatni faktori koji bi mogli doprineti povećanom riziku za nastanak PML u stanju limfopenije su:

- trajanje terapije dimetilfumaratom. Slučajevi PML-a su se pojavili nakon približno 1 do 5 godina terapije, mada tačna povezanost sa trajanjem terapije nije poznata;
- značajno smanjenja broja T ćelija CD4+ i naročito CD8+, koje su važne za imunsku odbranu (videti

odeljak 4.8);

- prethodna imunosupresivna ili imunomodulatorna terapija (videti u nastavku).

Lekari moraju da procene stanje svojih pacijenata kako bi utvrdili da li simptomi ukazuju na neurološku disfunkciju i, ako je tako, da li su ti simptomi tipični za MS ili možda ukazuju na PML.

Kod pojave prvog znaka ili simptoma koji ukazuje na PML, treba prekinuti primenu leka DIMETIL FUMARAT CORAPHARM i sprovesti odgovarajuće dijagnostičke procene, uključujući utvrđivanje DNK JCV u cerebrospinalnoj tečnosti metodom kvantitativne lančane reakcije polimeraze (engl. polymerase chain reaction, PCR). Simptomi PML-a mogu biti slični onima kod relapsa MS. Tipični simptomi povezani sa PML-om su raznovrsni, razvijaju se danima do nedeljama, a uključuju progresivnu slabost na jednoj strani tela ili nespretnost udova, smetnje vida i promene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji što dovodi do zbunjenosti i promene ličnosti. Lekari moraju obratiti posebnu pažnju na simptome koji ukazuju na PML, a koje pacijent možda neće primetiti. Pacijente takođe treba savetovati da obaveste svog partnera ili negovatelje o svom lečenju, jer oni mogu primetiti simptome kojih pacijent nije svestan.

PML se može javiti samo u prisustvu JCV infekcije. Potrebno je uzeti u obzir da uticaj limfopenije na preciznost testiranja na anti-JCV antitela u serumu nije ispitano kod pacijenata koji su na terapiji dimetilfumaratom. Potrebno je imati na umu i da negativan test na anti-JCV antitela (u prisustvu normalnog broja limfocita) ne isključuje mogućnost naknadne JCV infekcije.

Ako se kod pacijenta razvije PML, treba trajno prekinuti terapiju lekom DIMETIL FUMARAT CORAPHARM.

Prethodne imunosupresivne ili imunomodulatorne terapije

Nisu sprovedena ispitivanja procene efikasnosti i bezbednosti dimetilfumarata kod pacijenata koji prelaze sa druge terapije koja modifikuje tok bolesti, na dimetilfumarat. Prethodna imunosupresivna terapija može doprineti razvoju PML-a kod pacijenata koji su na terapiji dimetilfumaratom.

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

Pored toga, do većine potvrđenih slučajeva PML-a povezanih sa dimetilfumaratom došlo je kod pacijenata koji su prethodno primali imunomodulatornu terapiju.

Kada pacijent prelazi sa druge terapije koja modifikuje tok bolesti na dimetilfumarat, treba razmotriti poluvreme eliminacije i mehanizam delovanja druge terapije, kako bi se izbegao aditivan imunski efekat, dok se istovremeno smanjuje rizik od reaktivacije MS-a.

Preporučuje se analiza kompletne krvne slike pre započinjanja primene dimetilfumarata i redovno tokom terapije (videti odeljak „Analize krvi/laboratorijske analize” u prethodnom tekstu).

Teško oštećenje funkcije bubrega i jetre

Dimetilfumarat nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, pa je potreban oprez pri lečenju ovih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Teška aktivna bolest gastrointestinalnog trakta

Dimetilfumarat nije ispitivan kod pacijenata sa teškom aktivnom bolešću gastrointestinalnog trakta, pa je potreban oprez pri lečenju ovih pacijenata.

Crvenilo sa naletima vrućine

U kliničkim ispitivanjima kod 34% pacijenata lečenih dimetilfumaratom, javilo se crvenilo sa naletima vrućine. Kod većine pacijenata bili su blagog ili umerenog intenziteta. Podaci iz studija provedenih kod zdravih dobrovoljaca ukazuju na to da je pojava crvenila sa naletima vrućine povezana sa

dimetilfumaratom, najverovatnije posredovana prostaglandinima. Kratkotrajna primena 75 mg acetilsalicilne kiseline bez acidorezistentnog omotača može imati povoljan efekat kod pacijenata sa intezivnim simptomima crvenila sa naletima vrućine (videti odeljak 4.5). U dva ispitivanja sprovedena kod zdravih dobrovoljaca, smanjile su se učestalost i intezitet crvenila u periodu lečenja.

U kliničkim ispitivanjima 3 od ukupno 2560 pacijenata na terapiji dimetilfumaratom, imali su ozbiljne simptome crvenila sa naletima praćenih osećajem vrućine, koji su verovatno bili reakcije preosetljivosti ili anafilaktičke reakcije. Ti događaji nisu bili životno ugrožavajući, ali su iziskivali hospitalizaciju. Propisivači i pacijenti treba da obrate pažnju na tu mogućnost u slučaju pojave teških reakcija crvenila (videti odeljke 4.2, 4.5 i 4.8).

Anafilaktičke reakcije

Nakon stavljanja leka u promet, prijavljeni su slučajevi anafilakse/anafilaktoidne reakcije nakon primene dimetilfumarata. Simptomi mogu uključivati dispneju, hipoksiju, hipotenziju, angioedem, osip ili urtikariju. Mehanizam kojim dimetilfumarat izaziva anafilaksu nije poznat. Te reakcije uglavnom nastaju nakon primene prve doze, ali se takođe mogu pojaviti u bilo kom trenutku tokom terapije i mogu biti ozbiljne i životno ugrožavajuće. Pacijente je potrebno savetovati da prekinu sa primenom dimetilfumarata i da potraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko primete znake ili simptome anafilakse. Lečenje ne treba ponovo početi (videti odeljak 4.8).

Infekcije

U fazi 3 placebo kontrolisanih ispitivanja, sprovedenih kod pacijenata lečenih dimetilfumaratom ili placebo, bila je slična učestalost infekcija (60% u odnosu na 58%) i teških infekcija (2% u odnosu na 2%). Međutim, zbog imunomodulatornih svojstava dimetilfumarata (videti odeljak 5.1), ako se kod pacijenata razvije ozbiljna infekcija, potrebno je razmotriti privremeni prekid lečenja lekom i ponovo proceniti odnos koristi i rizika pre ponovnog započinjanja terapije. Pacijente koji su na terapiji dimetilfumaratom treba savetovati da simptome infekcije prijave lekaru. Pacijenti sa ozbiljnim infekcijama ne smeju započeti terapiju lekom DIMETIL FUMARAT CORAPHARM sve dok se infekcija(e) ne izleči.

Nije zabeležena povećana učestalost teških infekcija kod pacijenata sa brojem limfocita $< 0,8 \times 10^9/L$ ili $< 0,5 \times 10^9/L$ (videti odeljak 4.8). Ako se terapija nastavi u prisustvu umerene do teške produžene limfopenije, rizik od oportunističke infekcije, uključujući PML ne može biti isključen (videti odeljak 4.4, pododeljak PML).

Herpes zoster infekcije

Tokom primene dimetilfumarata javili su se slučajevi herpes zoster infekcije. Većina slučajeva nije bila ozbiljne prirode, ali prijavljeni su i ozbiljni slučajevi, uključujući diseminovani oblik herpes zoster infekcije, očni herpes zoster, ušni herpes zoster, herpes zoster infekciju neurološkog sistema, meningoencefalitis uzrokovan herpes zosterom i meningomijelitis uzrokovan herpes zosterom. Ovi događaji se mogu pojaviti u bilo kom trenutku tokom terapije. Pacijente na terapiji dimetilfumaratom potrebno je pratiti zbog pojave znakova i simptoma herpes zostera, naročito ako je istovremeno prisutna i limfocitopenija. U slučaju pojave infekcije herpes zosterom, potrebno je primeniti odgovarajuću terapiju. Kod pacijenata sa ozbiljnim herpes zoster infekcijama potrebno je razmotriti prekid terapije lekom DIMETIL FUMARAT CORAPHARM dok se infekcija ne izleči (videti odeljak 4.8).

Započinjanje terapije

Terapiju lekom DIMETIL FUMARAT CORAPHARM treba započeti postepeno kako bi se smanjila pojava crvenila sa naletima vrućine i gastrointestinalnih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.2).

Fanconi-jev sindrom

Prijavljeni su slučajevi *Fanconi*-jevog sindroma povezani sa primenom leka koji sadrži dimetilfumarat u kombinaciji sa drugim estrima fumarne kiseline. Rano dijagnostikovanje *Fanconi*-jevog sindroma i prekid terapije dimetilfumaratom važni su za sprečavanje nastanka oštećenja funkcije bubrega i osteomalacije, jer je

ovaj sindrom obično reverzibilan. Najvažniji simptomi su: proteinurija, glikozurija (uz normalne koncentracije šećera u krvi), hiperaminoacidurija i fosfaturija (može biti prisutna istovremeno sa hipofosfatemijom). Progresija može uključivati simptome kao što su poliurija, polidipsija i slabost proksimalnih mišića. U retkim slučajevima može se pojaviti hipofosfatemijska osteomalacija sa nelokalizovanim bolovima u kostima, povećane koncentracije alkalne fosfataze u serumu i prelomi. Važno je imati na umu da se *Fanconi*-jev sindrom može pojaviti i bez povećane koncentracije kreatinina ili smanjene brzine glomerularne filtracije. U slučaju pojave nejasnih simptoma, potrebno je uzeti u obzir *Fanconi*-jev sindrom i sprovesti odgovarajuća ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata kvalitativno je sličan onom kod odraslih, zbog toga se upozorenja i mere opreza takođe odnose i na pedijatrijske pacijente. Za kvantitativne razlike u bezbednosnom profilu videti odeljak 4.8.

Dugoročna bezbednost primene dimetilfumarata kod pedijatrijskih pacijenata nije još utvrđena.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nije ispitivana primena dimetilfumarata u kombinaciji sa antineoplastičnim ili imunosupresivnim terapijama pa je zbog toga potreban oprez tokom istovremene primene. U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, istovremeno lečenje relapsa kratkotrajnom intravenskom primenom kortikosteroida nije bilo povezano sa klinički značajnim povećanjem infekcije.

Tokom terapije dimetilfumaratom može se razmotriti istovremena vakcinacija neživim vakcinama prema nacionalnom programu vakcinacije. U kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 71 pacijenta sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom, pacijenti koji su primali dimetilfumarat u dozi od 240 mg dvaput dnevno tokom najmanje 6 meseci (n=38) ili nepegilirani interferon najmanje 3 meseca (n=33) razvili su uporediv imunološki odgovor (definisan kao povećanje titra nakon vakcinisanja za ≥ 2 puta u odnosu na onaj pre vakcinisanja) na toksoid tetanusa (*recall* antigen) i polisaharidno konjugovanu vakcinu protiv meningokoka grupe C (novi antigen), dok je imunski odgovor na različite serotipove nekonjugovane 23- valentne polisaharidne vakcine protiv pneumokoka (antigen nezavisan od T ćelija) varirao u obe terapijske grupe. Pozitivan imunski odgovor definisan kao povećanje titra antitela za ≥ 4 puta na te tri vakcine, postignut je kod manjeg broja pacijenata u obe terapijske grupe. Zabeležen je nešto veći broj pacijenata sa odgovorom na toksoid tetanusa i pneumokokni polisaharid serotipa 3 u grupi koja je primala nepegilirani interferon.

Nema kliničkih podataka o efikasnosti i bezbednosti živih atenuisanih vakcina kod pacijenata koji su na terapiji dimetilfumaratom. Žive vakcine mogu predstavljati povećan rizik od kliničke infekcije i ne smeju se dati pacijentima na terapiji dimetilfumaratom, osim u izuzetnim slučajevima, kada se smatra da je ovaj potencijalni rizik manji od rizika za pojedinca, ako se ne vakciniše.

Tokom terapije dimetilfumaratom treba izbegavati istovremenu upotrebu (topikalnu ili sistemsku) drugih derivata fumarne kiseline.

Kod ljudi, esterase intenzivno metabolišu dimetilfumarat pre nego što dođe u sistemska cirkulaciju i dalji metabolizam se odvija kroz ciklus trikarboksilne kiseline, bez posredovanja sistema citohroma P450 (CYP). Nisu identifikovane potencijalne opasnosti od interakcije lekova u *in vitro* ispitivanjima inhibicije i indukcije CYP-a, ispitivanju p-glikoproteina ili ispitivanjima vezivanja dimetilfumarata i monometilfumarata (primarni metabolit dimetilfumarata) za proteine.

Uobičajeno primenjivani lekovi kod pacijenata sa multiplom sklerozom, intramuskularni interferon beta-1a i glatiramer acetat, klinički su ispitani na potencijalne interakcije sa dimetilfumaratom i pokazalo se da nisu promenili farmakokinetički profil dimetilfumarata.

Podaci ispitivanja sprovedenih kod zdravih dobrovoljaca ukazuju na to da je pojava crvenila sa naletima vrućine povezana sa dimetilfumaratom najverovatnije izazvana prostaglandinima. U dva ispitivanja na zdravim ispitanicima, primena 325 mg (ili ekvivalenta) acetilsalicilatne kiseline bez acidorezistentnog

omotača, 30 minuta pre primene dimetilfumarata, tokom 4 dana odnosno tokom 4 nedelje doziranja, nije promenila farmakokinetički profil dimetilfumarata. Kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom potrebno je razmotriti moguće rizike povezane sa upotrebom acetilsalicilne kiseline pre nego što se ona primeni istovremeno sa dimetilfumaratom. Dugotrajna (>4 nedelje) neprekidna upotreba acetilsalicilatne kiseline nije ispitana (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Istovremena terapija nefrotoksičnim lekovima (kao što su aminoglikozidi, diuretici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi ili litijum) može povećati potencijal neželjenih reakcija koje su povezane sa funkcijom bubrega (npr. proteinuriju, videti odeljak 4.8) kod pacijenata koji uzimaju dimetilfumarat (videti odeljak 4.4).

Konzumiranje umerenih količina alkohola nije imalo uticaja na izloženost dimetilfumaratu i nije bilo povezano sa povećanjem neželjenih reakcija. Konzumiranje velikih količina jakih alkoholnih pića (više od 30 vol. % alkohola) treba izbegavati sat vremena nakon uzimanja leka DIMETIL FUMARAT CORAPHARM, jer alkohol može dovesti do povećanja učestalosti gastrointestinalnih neželjenih reakcija.

In vitro ispitivanja indukcije CYP-a nisu pokazala interakciju između dimetilfumarata i oralnih kontraceptiva. U jednom *in vivo* ispitivanju istovremena primena dimetilfumarata sa kombinovanim oralnim kontraceptivima (norgestimat i etinilestradiol) nije značajno promenila izloženost oralnim kontraceptivima. Iako nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, uticaj dimetilfumarata na izloženost ovim kontraceptivima se ne očekuje.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka ili su podaci o primeni dimetilfumarata kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Ne preporučuje se upotreba dimetilfumarata tokom trudnoće, niti kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste odgovarajuće mere kontracepcije (videti odeljak 4.5). Dimetilfumarat se može primenjivati tokom trudnoće samo ako je to neophodno i ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se dimetilfumarat ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/odojče. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili terapiju lekom DIMETIL FUMARAT CORAPHARM. Potrebno je uzeti u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o dejstvu dimetilfumarata na plodnost kod ljudi. Podaci iz pretkliničkih ispitivanja ne ukazuju na to da bi dimetilfumarat mogao biti povezan sa povećanim rizikom od smanjenja plodnosti (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Dimetilfumarat nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, ali se tokom kliničkih studija nisu javili efekti koji bi uticali na ove sposobnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije (učestalost $\geq 10\%$) kod pacijenata na terapiji dimetilfumaratom su bile crvenilo

sa naletima vrućine i gastrointestinalne tegobe (npr. proliv, mučnina, bol u stomaku, bol u gornjem delu stomaka). Crvenilo sa naletima vrućine i gastrointestinalne tegobe imaju tendenciju da se jave rano tokom terapije (prvenstveno tokom prvog meseca), a pacijenti kod kojih se pojavi crvenilo sa naletima vrućine i gastrointestinalne tegobe, mogu i dalje da ih povremeno imaju tokom čitavog perioda trajanja terapije dimetilfumaratom. Najčešće prijavljene neželjene reakcije koje su dovele do prekida (učestalost > 1%) kod pacijenata na terapiji dimetilfumaratom su crvenilo sa naletima vrućine (3%), i gastrointestinalne tegobe (4%).

U placebo kontrolisanim i nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima, ukupno 2 513 pacijenata primalo je dimetilfumarat tokom perioda do 12 godina, sa ukupnom izloženošću koja je ekvivalentna 11 318 pacijenata–godina. Ukupno 1169 pacijenata primalo je dimetilfumarat najmanje 5 godina, dok je 426 pacijenata uzimalo dimetilfumarat najmanje 10 godina. Iskustvo iz nekontrolisanih kliničkim ispitivanja u skladu je sa iskustvom dobijenim u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije dobijene iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja bezbednosti primene leka nakon dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet i spontanog prijavljivanja, prikazane su u tabeli u nastavku.

Neželjene reakcije su prikazane po preporučenoj MedDRA terminologiji prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Učestalost neželjenih reakcija je izražena prema sledećim kategorijama:

- veoma česta ($\geq 1/10$)
- česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
- veoma retka ($< 1/10000$)
- nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjena reakcija	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	Gastroenteritis	Česta
	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	Nepoznata učestalost
	Herpes zoster	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Limfopenija	Česta
	Leukopenija	Česta
	Trombocitopenija	Povremena
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Povremena
	Anafilaksa	Nepoznata učestalost
	Dispneja	Nepoznata učestalost
	Hipoksija	Nepoznata učestalost
	Hipotenzija	Nepoznata učestalost
	Angioedem	Nepoznata učestalost
Poremećaji nervnog sistema	Osećaj žarenja	Česta
Vaskularni poremećaji	Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine	Veoma česta
	Naleti vrućine	Česta
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji	Rinoreja	Nepoznata
Gastrointestinalni poremećaji	Proliv	Veoma česta
	Mučnina	Veoma česta
	Bol u gornjem delu stomaka	Veoma česta
	Bol u stomaku	Veoma česta
	Povraćanje	Česta
	Dispepsija	Česta

	Gastritis	Česta
	Gastrointestinalni poremećaj	Česta

Hepatobilijarni poremećaji	Povećana vrednost aspartat aminotransferaze	Česta
	Povećana vrednost alanin aminotransferaze	Česta
	Oštećenje jetre usled primene leka	Nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Česta
	Osip	Česta
	Eritem	Česta
	Alopecija	Česta
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Proteinurija	Česta
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Osećaj vrućine	Česta
Ispitivanja	Ketoni izmereni u urinu	Veoma česta
	Prisustvo albumina u urinu	Česta
	Smanjen broj belih krvnih čelija	Česta

Opis odabranih neželjenih reakcija

Crvenilo sa naletima vrućine

U placebo kontrolisanim ispitivanjima, učestalost naleta crvenila sa naletima vrućine (34% u odnosu na 4%) odnosno naleta vrućine (7% u odnosu na 2%) bila je povećana kod pacijenata na terapiji dimetilfumaratom u poređenju sa placebo. Crvenilo sa naletima vrućine su obično opisani kao crvenilo uz osećaj vrućine ili nalet vrućine, ali može uključiti i druge promene (npr. toplinu, crvenilo, svrab i osećaj žarenja). Pojave crvenila sa naletima vrućine uglavnom se javljaju rano u toku terapije (prvenstveno tokom prvog meseca) i kod pacijenata kod kojih se javljaju mogu se ponavljati sa prekidima tokom čitavog perioda terapije dimetilfumaratom. Kod većine ovih pacijenata, pojave crvenila uz osećaj vrućine su bile blage ili umerene. Ukupno 3% pacijenata koji su bili na terapiji dimetilfumaratom je prekinulo terapiju zbog naleta crvenila praćenih osećajem vrućine. Učestalost ozbiljnog crvenila uz osećaj vrućine, koje se može okarakterisati kao generalizovani eritem, osip i/ili pruritus, primećena je kod manje od 1% pacijenata na terapiji dimetilfumaratom (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5).

Gastrointestinalne tegobe

Učestalost gastrointestinalnih tegoba (npr. proliv [14% u odnosu na 10%], mučnina [12% u odnosu na 9%], bol u gornjem delu stomaka [10% u odnosu na 6%], bol u stomaku [9% u odnosu na 4%], povraćanje [8% u odnosu na 5%] i dispepsija [5% u odnosu na 3%]) bila je povećana kod pacijenata koji su bili na terapiji dimetilfumaratom u odnosu na placebo. Gastrointestinalne tegobe uglavnom se javljaju rano u toku terapije (prvenstveno tokom prvog meseca) i kod pacijenata kod kojih se javljaju mogu se ponavljati sa prekidima i tokom čitavog perioda terapije lekom DIMETIL FUMARAT CORAPHARM. Kod većine pacijenata kod kojih su se javile gastrointestinalne tegobe, one su bile blage ili umerene. Četiri procenta (4%) pacijenata koji su bili na terapiji lekom DIMETIL FUMARAT CORAPHARM prekinulo je terapiju zbog gastrointestinalnih tegoba. Učestalost ozbiljnih gastrointestinalnih tegoba, uključujući gastroenteritis i gastritis, primećena je kod 1% pacijenata na terapiji lekom DIMETIL FUMARAT CORAPHARM (videti odeljak 4.2).

Funkcija jetre

Na osnovu podataka iz placebo kontrolisanih ispitivanja, većina pacijenata sa povećanim vrednostima transaminaza imala je vrednosti transaminaza 3 puta manje od gornje granice normalnih vrednosti (GGN). Povećana učestalost povećanja vrednosti transaminaza kod pacijenata koji su bili na terapiji dimetilfumaratom u odnosu na placebo primećena je uglavnom tokom prvih 6 meseci terapije. Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze ≥ 3 puta od GGN, primećeno je kod 5%

odnosno 2% pacijenata koji su primali placebo i kod 6% i 2% pacijenata na terapiji dimetilfumaratom. Prekid terapije zbog povećanih vrednosti transaminaza bio je < 1% i sličan kod pacijenata na terapiji dimetilfumaratom ili placebo. U placebo kontrolisanim ispitivanjima nisu primećena povećanja vrednosti transaminaza ≥ 3 puta GGN sa istovremeno povećanim vrednostima ukupnog bilirubina > 2 puta od GGN.

Povećanje vrednosti enzima jetre i slučajevi oštećenja jetre usled primene leka (povećane vrednosti transaminaza ≥ 3 puta GGN sa istovremenim povećanjem vrednosti ukupnog bilirubina > 2 puta GGN) prijavljeni su kod primene dimetilfumarata nakon stavljanja leka u promet, a nestali su sa prestankom terapije.

Limfopenija

Većina pacijenata (> 98%) u placebo kontrolisanim ispitivanjima je imala normalne vrednosti broja limfocita pre započinjanja terapije. Nakon terapije dimetilfumaratom, srednja vrednost broja limfocita smanjivala se tokom prve godine, nakon čega je usledio plato. U proseku se broj limfocita smanjio za oko 30% od početne vrednosti. Srednja vrednost i medijana broja limfocita ostali su u granicama uobičajenih vrednosti. Vrednosti broja limfocita < $0,5 \times 10^9/L$ primećene su kod < 1% pacijenata na terapiji placebo i kod 6% pacijenata na terapiji dimetilfumaratom. Broj limfocita < $0,2 \times 10^9/L$ primećen je kod jednog pacijenta na terapiji dimetilfumaratom i ni kod jednog pacijenta na terapiji placebo.

U kliničkim ispitivanjima (kontrolisanim i nekontrolisanim), 41% pacijenata koji su bili na terapiji dimetilfumaratom imalo je limfopeniju (definisano u tim ispitivanjima kao < $0,91 \times 10^9/L$). Blaga limfopenija (broj $\geq 0,8 \times 10^9/L$ i < $0,91 \times 10^9/L$) zabeležena je kod 28% pacijenata; umerena limfopenija (broj $\geq 0,5 \times 10^9/L$ i < $0,8 \times 10^9/L$) u trajanju od najmanje šest meseci zabeležena je kod 11% pacijenata, a teška limfopenija (broj < $0,5 \times 10^9/L$) u trajanju od najmanje šest meseci zabeležena je kod 2% pacijenata. U grupi sa teškom limfopenijom, kod većine broj limfocita je ostao < $0,5 \times 10^9/L$ tokom nastavka terapije.

Pored toga, u prospektivnim studijama sprovedenim nakon stavljanja leka u promet, u 48. nedelji terapije dimetilfumaratom (n=185), broj T ćelija CD4+ smanjio se umereno (broj 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 T ćelija CD8+ češće bio smanjen kod do 59% pacijenata sa brojem ćelija < $0,2 \times 10^9/L$ i 25% pacijenata sa brojem ćelija < $0,1 \times 10^9/L$.

U kontrolisanim i nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima, pacijenti s brojem limfocita ispod donje granice normalnih vrednosti (DGN), koji su prekinuli lečenje dimetilfumaratom, su bili pod nadzorom do povratka broja limfocita na DGN (videti odeljak 5.1).

Infekcije, uključujući PML i oportunističke infekcije

Kod pacijenata koji su na terapiji dimetilfumaratom prijavljeni su slučajevi infekcije *John-Cunningham* virusom (JCV) koja je prouzrokovala progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML) (videti odeljak 4.4). PML može biti sa smrtnim ishodom ili prouzrokovati tešku onesposobljenost. U jednom od kliničkih ispitivanja, kod jednog pacijenta koji je uzimao dimetilfumarat se razvio PML uz postojanje dugotrajne teške limfopenije (broj limfocita najčešće < $0,5 \times 10^9/L$ tokom 3,5 godina), sa smrtnim ishodom. Nakon stavljanja leka u promet, došlo je je takođe do pojave PML-a uz prisustvo umerene i blage limfopenije (> $0,5 \times 10^9/L$ do vrednosti broja limfocita < DGN definisane referentnim rasponom lokalne laboratorije).

U nekoliko slučajeva PML u kojima su podskupovi T ćelija provereni u vreme dijagnoze PML-a, T ćelije CD8+ su bile smanjene na < $0,1 \times 10^9/L$, dok je smanjenje broja T ćelija CD4+ variralo (u rasponu od < $0,05$ do $0,5 \times 10^9/L$) i bilo u korelaciji sa ukupnom težinom limfopenije (od < $0,5 \times 10^9/L$ do vrednosti broja limfocita < DGN). Posledično je odnos ćelija CD4+/CD8+ kod ovih pacijenata bio smanjen.

Izgleda da dugotrajna umerena do teška limfopenija povećava rizik od PML-a kod primene dimetilfumarata, međutim, ali do PML-a se takođe javlja i kod pacijenata sa blagom limfopenijom. Pored toga, većina slučajeva PML-a nakon stavljanja dimetilfumarata u promet javila se kod pacijenata uzrasta starijih 50 godina.

Tokom primene dimetilfumarata prijavljeni su slučajevi herpes zoster infekcija. Tokom dugotrajnog nastavka kliničkog ispitivanja, koje je u toku, 1736 pacijenata sa multiplom sklerozom bilo je na terapiji

dimetilfumaratom, od čega je kod približno njih 5% jednom ili više puta došlo do pojave herpes zoster infekcije. Ovi neželjena dejstva u većini slučajeva bila su po težini blaga do umerena. Kod većine ispitanika, uključujući i one kod kojih je nastupila ozbiljna herpes zoster infekcija, broj limfocita bio je iznad donje granice normalnih vrednosti. Kod većine pacijenata, s istim brojem limfocita nižim od donje granice normalnih vrednosti, limfopenija je ocenjena kao umerena ili teška. U periodu nakon stavljanja leka u promet, većina slučajeva herpes zoster infekcija nije bila ozbiljna i zbrinuta je terapijom. Podaci o apsolutnom broju limfocita (ABL) kod pacijenata sa herpes zoster infekcijom nakon stavljanja leka u promet su ograničeni. Međutim, među prijavljenim slučajevima kod većine pacijenata prijavljena je umerena ($< 0,8 \times 10^9/L$ do $0,5 \times 10^9/L$) ili teška ($< 0,5 \times 10^9/L$ do $0,2 \times 10^9/L$) limfopenija (videti odeljak 4.4).

Izmenjene vrednosti laboratorijskih analiza

U placebo kontrolisanim ispitivanjima izmerenne vrednosti ketona u urinu (1+ ili više) bile su veće kod pacijenata na terapiji dimetilfumaratom (45%) u poređenju sa placebom (10%). U kliničkim ispitivanjima nisu primećene nepovoljne kliničke posledice.

Koncentracije 1,25-dihidroksivitamina D smanjivali su se kod pacijenata koji su bili na terapiji dimetilfumaratom u odnosu na placebo (nakon 2 godine medijana procenta smanjenja u odnosu na početne vrednosti bila je 25% odnosno 15%), a vrednosti paratiroidnog hormona (PTH) povećale su se kod pacijenata koji su bili na terapiji dimetilfumaratom u odnosu na placebo (nakon 2 godine medijana procenta povećanja u odnosu na početne vrednosti bila 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-nedeljnoj otvorenoj, randomizovanoj studiji kontrolisanoj poredbenim lekom kod pedijatrijskih pacijenata s RRMS-om uzrasta od 10 godina do manje od 18 godina (120 mg dvaput na dan tokom 7 dana, a zatim 240 mg dva puta na dan tokom preostalog perioda lečenja; populacija u ispitivanju, $n = 78$), bezbednosni profil pedijatrijskih pacijenata bio je sličan onome prethodno uočenom kod odraslih pacijenata.

Dizajn pedijatrijskog kliničkog ispitivanja razlikovao se od placebom kontrolisanih kliničkih ispitivanja kod odraslih. Zbog toga se ne može isključiti doprinos dizajna kliničkog ispitivanja na razlike u broju neželjenih reakcija između pedijatrijske i odrasle populacije.

U odnosu na populaciju odraslih, u pedijatrijskoj su populaciji su češće registrovane ($\geq 10\%$) sledeće neželjene reakcije:

- glavobolja je prijavljena kod 28% pacijenata lečenih difenilfumaratom u odnosu na 36% pacijenata lečenih interferonom beta-1a;
- gastrointestinalni poremećaji prijavljeni su kod 74% pacijenata lečenih difenilfumaratom u odnosu na 31% pacijenata lečenih interferonom beta-1a. Među njima, najčešće neželjene reakcije prijavljene uz primenu difenilfumarata bile su bol u abdomenu i povraćanje;
- respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji su prijavljeni kod 32% pacijenata lečenih difenilfumaratom u odnosu na 11% kod pacijenata lečenih interferonom beta-1a. Među njima, orofaringealni bol i kašalj su bili najčešće prijavljeni kod dimetilfumarata;
- dismenoreja je prijavljena kod 17% pacijenata lečenih difenilfumaratom u odnosu na 7% pacijenata lečenih interferonom beta-1a.

U maloj 24-nedeljnoj otvorenoj nekontrolisanoj studiji sprovedenoj kod pedijatrijskih pacijenata s relapsnoremittirajućom multiplom sklerozom (RRMS) uzrasta od 13 do 17 godina (120 mg dva puta na dan tokom 7 dana, zatim 240 mg dva puta na dan tokom preostalog perioda lečenja; populacija na kojoj je procenjavana bezbednost, $n=22$), nakon koje je usledio nastavak ispitivanja u trajanju od 96 nedelja (240 mg dva puta na dan; populacija na kojoj se procenjivala

bezbednost n=20), bezbednosni profil je bio sličan onome 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 dimetilfumaratom. Simptomi opisani u ovim slučajevima bili su u skladu sa poznatim profilom neželjenih dejstava dimetilfumarata.

Nema poznatih terapijskih intervencija koje bi povećale eliminaciju dimetilfumarata, niti ima poznatog antidota. U slučaju predoziranja, preporučuje se započinjanje simptomatske suportivne terapije kako je klinički indikovano.

FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi; ostali imunosupresivi
ATC šifra: L04AX07

Mehanizam dejstva

Mehanizam kojim dimetilfumarat ispoljava terapijsko dejstvo kod multiple skleroze nije u potpunosti razjašnjen. Pretklinička ispitivanja ukazuju da dimetilfumarat izaziva farmakodinamičke odgovore prvenstveno aktivacijom signalnog puta nuklearnog transkripcijskog faktora Nrf2 [engl. (*erythroid-derived 2*)-like 2]. Pokazalo se da dimetilfumarat podstiče ekspresiju antioksidativnih gena zavisnih od Nrf2 kod pacijenata (npr. NAD(P)H dehidrogenaza, kinon 1; [NQO1]).

Farmakodinamska dejstva

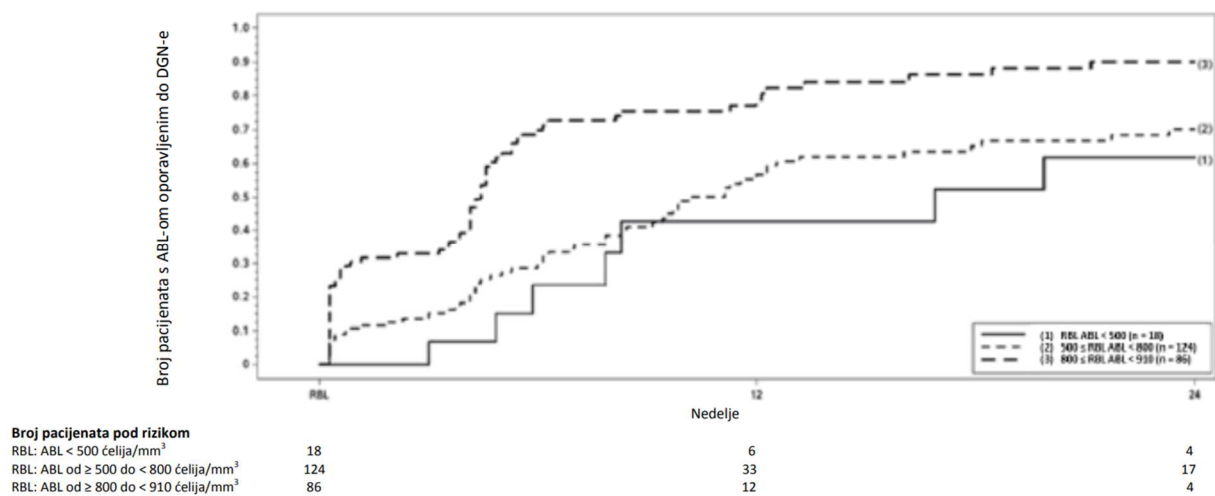
Dejstva na imunski sistem

U pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima dimetilfumarat je pokazao anti-inflamatorna i imunomodulatorna svojstva. Dimetilfumarat i monometilfumarat, primarni metabolit dimetilfumarata, značajno su smanjili aktivaciju imunskih ćelija i posledično otpuštanje pro-inflamatornih citokina kao odgovor na inflamatorni stimulans u pretkliničkim modelima. U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa psorijazom, dimetilfumarat je uticao na fenotipove limfocita preko smanjenja profila pro-inflamatornih citokina (T_H1, T_H17) pa je bio sklon pro-inflamatornoj produkciji (T_H2). Dimetilfumarat je pokazao terapijsku aktivnost u višestrukim modelima inflamatorne i neuroinflamatorne povrede. U fazi 3 ispitivanja kod pacijenata sa multiplom sklerozom (ispitivanja DEFINE, CONFIRM i ENDORSE), nakon terapije dimetilfumaratom, srednja vrednost broja limfocita smanjivala se u proseku za približno 30% u odnosu na početnu vrednost tokom prve

godine nakon čega je usledio plato. U navedenim ispitivanjima kod pacijenata koji su prekinuli lečenje dimetilfumaratom s brojem limfocita manjim od donje granice referentnih vrednosti (DGN, 910 ćelija/mm³) kontrolisan je broj limfocita do povratka na DNG.

Na slici 1. prikazan je udeo pacijenata bez produžene teške limfopenije procenjenih da će dostići DGN na osnovu Kaplan-Meier-ove metode. Vrednost na početku oporavka (engl. recovery baseline, RBL) je definisana kao poslednja vrednost ABL-a pre prekida lečenja dimetilfumaratom. Procenjeni udeo pacijenata s blagom, umerenom i teškom limfopenijom pri RBL-u kod kojih se broj limfocita vratio do DGN ($ABL \geq 0,9 \times 10^9 /L$) u 12. nedelji i 24. nedelji, prikazan je u tabelama 1, 2. i 3, uz 95%-tne intervale pouzdanosti. Standardna greška Kaplan-Meier procene funkcije preživljavanja izračunata je pomoću Greenwood-ove formule.

Slika 1: Kaplan-Meier-ova metoda; udeo pacijenata kod kojih se broj limfocita vratio do ≥ 910 ćelija/mm³ DGN u odnosu na vrednost na početku oporavka (RBL)



RBL - Vrednost na početku oporavka (engl. recovery baseline, RBL)
 ABL – Apsolutni broj limfocita (engl. Absolute Lymphocyte Count, ALC)

Tabela 1. Kaplan-Meierova metoda; Udeo pacijenata procenjenih da će dostići DGN, blaga limfopenija prema vrednostima na početku oporavka (RBL), izuzev pacijenata s produženom teškom limfopenijom

Broj pacijenata s blagom limfopenijom koji su pod rizikom	Početak N=86	12. nedelja N=12	24. nedelja N=4
Udeo pacijenata koji je dostigao DGN (95% CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pacijenti s $ABL < 910$ i ≥ 800 ćelija/mm³ pri RBL, izuzev pacijenata s produženom teškom limfopenijom.

Tabela 2. Kaplan-Meierova metoda; Udeo pacijenata procenjenih da će dostići DGN, umerena limfopenija prema vrednostima na početku oporavka (RBL), izuzev pacijenata s produženom teškom limfopenijom

Broj pacijenata s umerenom limfopenijom koji su pod rizikom	Početak N=124	12. nedelja N=33	24. nedelja N=17
Udeo pacijenata koji je dostigao DGN (95% CI)		0,57 (0,46;0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pacijenti s $ABL < 800$ i ≥ 500 ćelija/mm³ pri RBL, izuzev pacijenata s produženom teškom limfopenijom.

Tabela 3. Kaplan-Meierova metoda; Udeo pacijenata procenjenih da će dostići DGN, teška limfopenija prema
 15 od 24

vrednostima na početku oporavka (RBL), izuzev pacijenata s produženom teškom limfopenijom

Broj pacijenata s blagom limfopenijom koji su pod rizikom	Početak N=18	12. nedelja N=6	24. nedelja N=4
Udeo pacijenata koji je dostigao DGN (95% CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pacijenti s ABL < 500 ćelija/mm³ pri RBL, izuzev pacijenata s produženom teškom limfopenijom.

Klinička efikasnost i bezbednost

Sprovedene su dve, dvogodišnje, randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije (DEFINE sprovedena kod 1234 pacijenta i CONFIRM sprovedena kod 1417 pacijenata) kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS). Pacijenti sa progresivnim oblikom MS nisu bili uključeni u ova ispitivanja.

Efikasnost (videti tabelu u nastavku) i bezbednost pokazane su kod ispitanika sa proširenom skalom ocene onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) u rasponu od 0 do 5 uključivo, koji su imali najmanje 1 relaps tokom godine pre randomizacije, ili su u roku od 6 nedelja pre randomizacije snimali magnetnu rezonancu (MR) mozga koja je pokazala najmanje jednu gadolinijum pozitivnu (Gd+) leziju. Studija CONFIRM je bila slepa za ocenjivača (tj. lekar/ispitivač koji procenjuje terapijski odgovor ne zna koju supstancu uzima pacijent) i uključivalo je za upoređivanje referentni lek glatiramer acetat.

U studiji DEFINE pacijenti su imali sledeće medijane vrednosti osnovnih parametara na početku ispitivanja: starost 39 godina, trajanje bolesti 7,0 godina, EDSS bodovi 2,0. Osim toga, 16% pacijenata imalo je EDSS bodova > 3,5, 28% je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 42% je prethodno primalo druge odobrene terapije za MS. U MR grupi 36% pacijenata koji su uključeni u ispitivanje imali su Gd + lezije na početku (srednja vrednost broja Gd + lezija 1,4).

U studiji CONFIRM pacijenti su imali sledeće medijane vrednosti osnovnih parametara na početku ispitivanja: uzrast 37 godina, trajanje bolesti 6,0 godina i EDSS bodova 2,5. Osim toga, 17 % pacijenata imalo je EDSS bodova > 3,5, 32 % je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 30% je prethodno primalo druge odobrene terapije za MS. U MR grupi 45% pacijenata koji su uključeni u ispitivanje imali su Gd + lezije na početku (srednja vrednost broja Gd + lezija 2,4).

U poređenju sa placebom, ispitanici koji su bili na terapiji dimetilfumaratom su imali klinički i statistički značajno smanjenje: udela ispitanika sa relapsom unutar 2 godine (primarni parametar praćenja studije DEFINE) i učestalost relapsa u toku 2 godine (primarni parametar praćenja studije CONFIRM).

Godišnja stopa relapsa za glatiramer acetat i placebo je bila 0,286 odnosno 0,401 u ispitivanju CONFIRM, što odgovara smanjenju od 29% (p = 0,013), a u skladu sa odobrenim informacijama za propisivanje leka.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetilfumarat 240 mg dva puta dnevno	Placebo	Dimetilfumarat 240 mg dva puta dnevno	Glatiramer acetat
Klinički parametri praćenja^a					
Broj pacijenata	408	410	363	359	350
Godišnja stopa relapsa	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Odnos 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**
Hazard ratio (95% CI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)

Udeo progresije onesposobljenosti potvrđeno nakon 12 nedelja	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
<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 nedelja	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Odnos rizika (Hazard ratio) (95% CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Parametri praćenja MR^b					
Broj pacijenata	165	152	144	147	161
Srednja vrednost (medijana) broja novih ili novo proširenih 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)***
Odnos srednje vrednosti lezija (95% CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Srednja vrednost (medijan) broja Gd lezija nakon 2 godine	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odnos verovatnoće (95% CI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Srednja vrednost (medijan) broja novih hipointenzivnih T1 lezija tokom 2 godine	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Odnos srednje vrednosti lezija (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aSve analize kliničkih parametara praćenja su bile na populaciji predviđenoj za lečenje (engl. intent-to-treat);

^bMR analiza je koristila MR kohortu *P-vrednost < 0,05; **P-vrednost < 0,01; ***P-vrednost < 0,0001;

[#]nema statističkog značaja

1736 izabranih pacijenata RRMS-om iz pivot studija (DEFINE i CONFIRM) uključeno je u otvoreni, nekontrolisani nastavak ispitivanja u trajanju od 8 godina (ENDORSE). Primarni cilj ispitivanja bio je procena dugoročne bezbednosti dimetilfumarata kod pacijenata s RRMS-om. Od 1736 pacijenata prosečno je polovina njih (909, 52%) bilo lečeno 6 godina ili duže. 501 pacijent je kontinuirano kroz sva 3 ispitivanja lečen dimetilfumaratom 240 mg dva puta na dan, dok je 249 pacijenata, koji su prethodno u studijama DEFINE i CONFIRM primali placebo, u ispitivanju ENDORSE primalo terapiju 240 mg dva puta na dan. Pacijenti koji su kontinuirano primali terapiju dva puta dnevno lečeni su do 12 godina.

Tokom ENDORSE studije, više od polovine pacijenata lečenih dimetilfumaratom 240 mg dva puta na dan nije imalo relaps. Kod pacijenata, kontinuirano lečenih dva puta dnevno kroz 3 ispitivanja, prilagođena godišnja stopa relapsa je bila 0,187 (95%-tni CI: 0,156; 0,244) u studijama DEFINE i CONFIRM i 0,141 (95%-tni CI: 0,119; 0,167) u studiji ENDORSE. Kod pacijenata, koji su prethodno primali placebo, prilagođena godišnja stopa relapsa je smanjena s 0,330 (95%-tni CI: 0,266; 0,408) u studijama DEFINE i CONFIRM na 0,149 (95%-tni CI: 0,116; 0,190) u studiji ENDORSE.

U studiji ENDORSE, većina pacijenata (> 75%) nije imala potvrđenu progresiju onesposobljenosti (mereno 6-mesečnom održavanjem progresije onesposobljenosti). Objedinjeni rezultati iz sve tri studije pokazuju da pacijenti lečeni dimetilfumaratom imaju stalne i niske stope potvrđene progresije onesposobljenosti uz blago povećanje prosečnih EDSS bodova kroz celo ispitivanje ENDORSE. MR procene do 6 godina, uključujući 752 pacijenta koji su prethodno u studijama DEFINE i CONFIRM bili uključeni u MR kohortu, pokazuju da većina pacijenata (otprilike 90%) nema Gd+ lezija. Tokom perioda od 6 godina, godišnje prilagođen prosečan broj novih ili novoporoširenih T2 i novih T1 lezija ostaje mali.

Efikasnost kod pacijenata sa velikom aktivnošću bolesti:

U studijama DEFINE i CONFIRM zabeležen je dosledan efekat lečenja relapsa u podgrupi pacijenata sa velikom aktivnošću bolesti, dok efekat u periodu do 3 meseca kontinuiranog napredovanja onesposobljenosti nije jasno utvrđen. Zbog dizajna ispitivanja, bolest sa velikom aktivnošću je definisana kao što sledi:

- Pacijenti sa 2 ili više relapsa u jednoj godini i sa jednom ili više Gd-pozitivnih lezija na mozga ustanovljeno snimanjem MR (n=42 u DEFINE; n=51 u CONFIRM) ili,
- Pacijenti koji nisu odgovorili na potpunu i odgovarajuću terapiju (najmanje godinu dana lečenja) betainterferonom, nakon što su imali najmanje 1 relaps u prethodnoj godini dok su bili na terapiji, i najmanje 9 T2-hiperintenzivnih lezija u kranijalnoj delu ustanovljeno snimanjem MR ili najmanje 1 Gdpozitivnu 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

Efikasnost i bezbednost dimetilfumarata kod pedijatrijskih pacijenata s RRMS-om procenjene su u randomizovanoj, otvorenoj studiji kontrolisanoj poredbenim lekom (interferon beta-1a) na poredbenim grupama pacijenata s RRMS-om uzrasta od 10 godina do manje od 18 godina. Sto pedeset pacijenata bilo je randomizovano tako da su tokom 96 nedelja primali dimetilfumarat (240 mg dva puta na dan, peroralno) ili interferon beta-1a (30 mikrograma intramuskularno jednom nedeljno). Primarni parametar praćenja bilo je udeo pacijenata bez novih ili novoporoširenih hiperintenzivnih lezija T2 na MR snimcima u 96. nedelji. Glavni sekundarni parametar praćenja bio je broj novih ili novoporoširenih hiperintenzivnih lezija T2 na MR snimcima mozga u 96. nedelji. Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom, jer za primarni parametar praćenja nije bilo unapred planirane potvrde hipoteze.

Udeo pacijenata u ITT populaciji bez novih ili novoporoširenih T2 lezija na MR snimcima u 96. nedelji u odnosu na početni broj iznosio je 12,8% u grupi koja je primala dimetilfumarat u odnosu na 2,8% u grupi koja je primala interferon beta-1a. Srednja vrednost broja novih ili novoporoširenih T2 lezija u 96. nedelji u odnosu na početni broj, prilagođeno za broj T2 lezija na početku i uzrast (ITT populacija, ali bez pacijenata kojima nije urađeno snimanje MR) bila je 12,4 za dimetilfumarat i 32,6 za interferon beta-1a.

Do kraja 96-nedeljnog otvorenog ispitivanja, verovatnoća kliničkog relapsa bila je 34% u grupi koja je primala dimetilfumarat i 48% u grupi koja je primala interferon beta-1a.

Sigurnosni profil kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 13 godina do manje od 18 godina) koji su lečeni dimetilfumaratom kvalitativno je uporediv s onim prethodno zabeleženim kod odraslih pacijenata (videti odeljak 4.8).

5.2. Farmakokinetički podaci

Oralno primenjen dimetilfumarat prolazi brzu presistensku hidrolizu pomoću esteraza i pretvara se u svoj primarni metabolit, monometilfumarat, koji je takođe aktivan. Dimetilfumarat se ne može kvantifikovati u plazmi nakon oralne primene gastrozistentnih kapsula dimetilfumarata. Prema tome, sve farmakokinetičke analize u odnosu na dimetilfumarat su obavljene sa plazma koncentracijama monometilfumarata. Farmakokinetički podaci su dobijeni kod ispitanika sa multiplom sklerozom i kod zdravih ispitanika.

Resorpcija

T_{max} monometilfumarata je 2 do 2,5 sati. Budući da lek DIMETIL FUMARAT CORAPHARM gastrozistentne kapsule, tvrde sadrži granule koje su zaštićene acidorezistentnim omotačem, resorpcija ne započinje sve dok kapsule ne napuste želudac (obično manje od 1 sata). Nakon što su ispitanici sa multiplom sklerozom uzimali lek od 240 mg dva puta dnevno sa hranom, medijana maksimalne vrednosti (C_{max}) je bila 1,72 mg/L, a ukupna izloženost prema površini ispod krive (PIK) je bila 8,02 h.mg/L. C_{max} i PIK uopšteno su se povećavali približno proporcionalno dozi u ispitivanom rasponu (120 mg do 360 mg). Kod pacijenata 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 minimalne kumulacije izloženosti, doprinoseći povećanju medijane C_{max} od 12% u odnosu na doziranje od dva puta dnevno (1,72 mg/L za dva puta dnevno u poređenju sa 1,93 mg/L za tri puta dnevno) bez bezbednosnih implikacija.

Hrana nema klinički značajan efekat na izloženost dimetilfumaratu. Međutim, lek DIMETIL FUMARAT CORAPHARM treba uzeti sa hranom, jer se time poboljšava podnošljivost s obzirom na crvenilo uz osećaj vrućine ili gastrointestinalne neželjene događaje (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Prividni volumen distribucije nakon oralne primene 240 mg dimetilfumarata varira između 60 L i 90 L. Vezivanje monometilfumarata za proteine humane plazme uopšteno je između 27% i 40%.

Biotransformacija

Kod ljudi, dimetilfumarat se u velikoj meri metaboliše, tako da se manje od 0,1% doze izlučuje u nepromenjenom obliku u urinu. Pre nego što dođe u sistemski krvotok, dimetilfumarat se početno metabolizuje esterazama koje su rasprostranjene u gastrointestinalnom traktu, krvi i tkivima. Nakon toga, dimetilfumarat se metabolizuje u ciklusu trikarboksilne kiseline bez posredovanja citohrom P450 (CYP) sistema. Ispitivanje jednokratne doze od 240 mg radioaktivno obeleženog ^{14}C -dimetilfumarata je pokazalo da je glukoza predominantni metabolit u humanoj plazmi. Drugi cirkulišući metaboliti uključuju fumarnu kiselinu, citratnu kiselinu i monometilfumarat. Nizvodni metabolizam fumarne kiseline se odvija kroz ciklus trikarboksilne kiseline, tako da je izdisanje CO_2 glavni put eliminacije.

Eliminacija

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

Terminalno poluvreme eliminacije monometilfumarata je kratko (približno 1 sat), tako da nakon 24 sata kod većine pojedinaca nema cirkulišućeg monometilfumarata. U terapijskom režimu sa višestrukim dozama dimetilfumarata ne dolazi do nakupljanja izvornog leka ili monometilfumarata.

Linearnost

Izloženost dimetilfumaratu povećava se približno proporcionalno dozi sa pojedinačnim i višestrukim dozama u ispitivanom rasponu od 120 mg do 360 mg.

Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata

Na osnovu rezultata analize varijance (engl. *Analysis of Variance*, ANOVA), telesna masa je glavna

kovarijabla izloženosti (prema $C_{\max}$ i PIK) kod pacijenata sa RRMS-om, ali ne utiče na mere bezbednosti i efikasnosti procenjene u kliničkim ispitivanjima.

Pol i životna dob nisu klinički značajno uticali na farmakokinetiku dimetilfumarata. Farmakokinetika kod pacijenata starih od 65 i više godina nije ispitivana.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil dimetilfumarata u dozi od 240 mg primenjivanoj dva puta dnevno bio je procenjen u malom, otvorenom, nekontrolisanom ispitivanju kod pacijenata sa RRMS-om uzrasta od 13 do 17 godina ($n=21$). Farmakokinetika leka DIMETIL FUMARAT CORAPHARM kod ovih adolescentnih pacijenata bila je u skladu sa onom prethodno zabeleženom kod odraslih pacijenata ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ mg/L; PIK_{0-12hr} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/L, što odgovara ukupnom dnevnom PIK-u od 7,24 h.mg/L).

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da je eliminacija putem bubrega sekundarni put eliminacije dimetilfumarata, što čini manje od 16% primenjene doze, procena farmakokinetike kod pojedinaca sa oštećenjem funkcije bubrega nije sprovedena.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da esterase metabolizuju dimetilfumarat i monometilfumarat, bez posredovanja sistema CYP450, procena farmakokinetike kod pojedinaca sa oštećenjem funkcije jetre nije sprovedena.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Neželjene reakcije opisane u odeljcima „Toksikologija” i „Reproduktivna toksičnost”, u nastavku, nisu bile primećene u kliničkim ispitivanjima, ali su primećene kod životinja na nivoima izloženosti sličnim kliničkim nivoima izloženosti.

Mutagenost Dimetilfumarat i monometilfumarat bili su negativni u nizu *in vitro* testova za ispitivanje mutagenosti (Amesov test, hromozomska aberacija u ćelijama sisara). Dimetilfumarat je bio negativan u *in vivo* mikronukleusnom testu kod pacova.

Karcinogenost

Ispitivanja karcinogenosti dimetilfumarata sprovedena su u periodu do 2 godine kod miševa i pacova. Dimetilfumarat je primenjen u oralnim dozama od 25, 75, 200 i 400 mg/kg/dan kod miševa, i u dozama od 25, 50, 100 i 150 mg/kg/dan kod pacova. Kod miševa, učestalost tubularnog karcinoma bubrega bila je povećana kod 75 mg/kg/dan, pri ekvivalentnoj izloženosti (PIK) preporučene doze za ljude. Kod pacova, učestalost tubularnog karcinoma bubrega bila je povećana kod 100 mg/kg/dan, pri približno 2 puta većoj izloženosti od preporučene doze za ljude. Nije poznat značaj ovih nalaza za rizik po ljude.

Učestalost papiloma skvamoznih ćelija i karcinoma neglandularnog želuca (preželuca) bila je povećana pri ekvivalentnoj izloženosti preporučenoj dozi za ljude kod miševa i ispod izloženosti preporučenoj dozi za ljude kod pacova (na osnovu PIK). Preželudac kod glodara nema ekvivalenta kod ljudi.

Toksikologija

Pretklinička ispitivanja sprovedena su kod glodara, kunića i majmuna sa suspenzijom dimetilfumarata (dimetilfumarat u 0,8% hidroksipropilmetilcelulozi) koja je primenjena gastričnom sondom. Ispitivanje hronične toksičnosti kod pasa sprovedeno je oralnom primenom kapsula dimetilfumarata.

Primećene su promene na bubrezima nakon ponovljene oralne primene dimetilfumarata 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 (2-godišnje ispitivanje) primećena je bubrežna tubularna hiperplazija. Kod pasa koji su dnevne oralne doze dimetilfumarata primali tokom 11 meseci, granica izračunata za kortikalnu atrofiju primećena je na osnovu PIK kod doze 3 puta veće od preporučene. Kod majmuna koji su dnevne oralne doze dimetilfumarata primali tokom 12 meseci, nekroza pojedinih ćelija uočena je na osnovu PIK kod doze 2 puta veće od preporučene. Intersticijska fibroza i kortikalna atrofija primećene su na osnovu PIK kod doze 6 puta veće od preporučene. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude.

Primećena je degeneracija seminifernog epitela u testisima pacova i pasa. Nalazi su primećeni pri primeni približno preporučene doze kod pacova i one 3 puta veće od preporučene doze kod pasa (na osnovu PIK). Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude.

U ispitivanjima u trajanju od 3 meseca ili dužim, nalazi u predželudacu miševa i pacova se sastojao od hiperplazije skvamoznog epitela i hiperkeratoze, zapaljenja i papiloma skvamoznih ćelija i karcinoma. Predželudac miševa i pacova nema ekvivalenta kod ljudi.

Reproduktivna toksičnost

Oralna primena dimetilfumarata kod mužjaka pacova u dozama od 75, 250 i 375 mg/kg/dan pre i tokom parenja nije imala uticaja na plodnost mužjaka do najveće testirane doze (najmanje 2 puta veće od

preporučene doze na osnovu PIK). Pri oralnoj primeni dimetilfumarata kod ženki pacova u dozama od 25, 100 i 250 mg/kg/dan pre i tokom parenja, i nastavkom do 7. dana gestacije, uočeno je smanjenje broja estrus faza po 14 dana, a povećan je broj životinja sa dužim diestrusom pri najvećoj testiranoj dozi (11 puta veće od preporučene doze na osnovu PIK). Međutim, ove promene ne utiču na plodnost ili broj začelih vijabilnih fetusa.

Pokazano je da dimetilfumarat prelazi kroz membranu placente u krv fetusa kod pacova i kunića, sa odnosom koncentracije u plazmi fetusa prema majci 0,48 do 0,64 odnosno 0,1. Nisu primećene malformacije kod bilo koje doze dimetilfumarata kod pacova ili kunića. Primena dimetilfumarata u oralnim dozama od 25, 100 i 250 mg/kg/dan gravidnim pacovima tokom perioda organogeneze dovela je do neželjenih dejstava kod majke pri dozi 4 puta većoj od preporučene na osnovu PIK i male mase fetusa i usporenog okoštavanja (metatarzalne falange i falange zadnjih ekstremiteta) kod doze 11 puta veće od preporučene na osnovu PIK. Manja masa fetusa i odloženo okoštavanje smatrani su sekundarnim pojavama u odnosu na toksičnost po majku (smanjena telesna masa i potrošnja hrane).

Oralna primena dimetilfumarata u dozama od 25, 75 i 150 mg/kg/dan gravidnim ženkama kunića tokom organogeneze nije imala uticaja na embrio-fetalni razvoj i dovela je do smanjenja telesne mase majke kod doze 7 puta veće od preporučene i povećanom broju abortusa kod doze 16 puta veće od preporučene na osnovu PIK.

Oralna primena dimetilfumarata u dozama od 25, 100 i 250 mg/kg/dan pacovima tokom gravidnosti i dojenja dovela je do manjih telesnih masa u F1 potomstvu i kašnjenja u seksualnom sazrevanju mužjaka F1 potomstva kod doze 11 puta veće od preporučene na osnovu PIK. Nije bilo uticaja na plodnost u F1 potomstvu. Manja telesna masa potomstva smatrala se sekundarnom pojavom u odnosu na toksičnost po majku.

Dva ispitivanja toksičnosti sprovedena kod juvenilnih pacova svakodnevnom peroralnom primenom dimetilfumarata od 28. do 90. – 93. dana posle okota (što odgovara uzrastu od otprilike 3 ili više godina kod ljudi) otkrila su toksičnost za ciljne organe bubreg i predželudac slične onima ustanovljenim kod odraslih životinja. U prvom ispitivanju, dimetilfumarat nije uticao na razvoj, neurobihevioralno ponašanje ili plodnost ženki i mužjaka pri primeni doza do najviše 140 mg/kg/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 uticaj na reproduktivne organe i pomoćne žlezde mužjaka nisu primećeni pri primeni doza dimetilfumarata do najviše 375 mg/kg na dan (približno 15 puta više od pretpostavljene vrednosti PIK pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi). Međutim, kod juvenilnih mužjaka pacova bili su uočeni smanjeni sadržaj minerala i gustina kosti femura i lumbalnih pršljenja. Denzitometrijske promene kostiju primećene su takođe i kod juvenilnih pacova nakon oralne primene diroksimelfumarata, drugog estra fumarne kiseline koji se in vivo metaboliše u isti aktivni metabolit monometilfumarat. NOAEL vrednost za denzitometrijske promene kod juvenilnih pacova bila je približno 1,5 puta veća od predviđene vrednosti PIK pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi. Moguća je povezanost između uticaja na kosti i manje telesne mase, ali se ne može isključiti ni direktan uticaj. Nalazi na kostima od ograničenog su značaja za odrasle pacijente. Značaj za pedijatrijske pacijente nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule (gastrorezistentne minitablete)

Celuloza, mikrokristalna

Krospovidon

Talk

Povidon

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat

Trietilcitrat

Metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer (1:1) disperzija 30%

Hipromeloza
Titan-dioksid (E 171)
Triacetin

Omotač kapsule

Želatin
Titan-dioksid (E 171)
Brilliant blue FCF –FD&C Blue 1 (E 133)
Gvožđe-oksidi, žuti (E 171)

Štampa na kapsuli (crno mastilo)

Šelak
Kalijum-hidroksid
Propilenglikol (E 1520)
Gvožđe-oksidi, crni (E 171)
Amonijum-hidroksid, koncentrovani

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

DIMETIL FUMARAT CORAPHARM, 120 mg, gastrotolerantne kapsule, tvrde:

Unutrašnje pakovanje je blister (oPA/Alu/PVC//Alu) sadrži 7 gastrotolerantnih kapsula, tvrdih. Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 14 gastrotolerantnih kapsula, tvrdih po kutiji) i Uputstvo za lek.

DIMETIL FUMARAT CORAPHARM, 240 mg, gastrotolerantne kapsule, tvrde:

Unutrašnje pakovanje je blister (oPA/Alu/PVC//Alu) koji sadrži 7 gastrotolerantnih kapsula, tvrdih. Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 8 blistera (ukupno 56 gastrotolerantnih kapsula, tvrdih po kutiji) i Uputstvo za lek.

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

Sav neupotrebljeni lek ili otpadni materijal treba odlagati u skladu sa lokalnim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

CORAPHARM D.O.O., Filipa Kljajića 37, Sombor

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

DIMETIL FUMARAT CORAPHARM, 120 mg, gastrotolerantna kapsula, tvrda: 000461399 2023

DIMETIL FUMARAT CORAPHARM, 240 mg, gastrotolerantna kapsula, tvrda: 000461400 2023

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

Datum prve dozvole: 28.08.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2025.