SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dimetilfumarat Zentiva, 120 mg, gastrorezistentne kapsule, tvrde
Dimetilfumarat Zentiva, 240 mg, gastrorezistentne kapsule, tvrde

INN: dimetilfumarat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dimetilfumarat Zentiva, 120 mg, gastrorezistentne kapsule, tvrde
Jedna gastrorezistentna kapsula, tvrda sadrži 120 mg dimetilfumarata.

Dimetilfumarat Zentiva, 240 mg, gastrorezistentne kapsule, tvrde
Jedna gastrorezistentna kapsula, tvrda sadrži 240 mg dimetilfumarata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna kapsula, tvrda.

Dimetilfumarat Zentiva, 120 mg, gastrorezistentne kapsule, tvrde
Tvrde želatinske kapsule, dužine 21,4 mm, belog tela i zelene kape, na telu kapsule je odštampano "DMF 120" koje sadrže bele do skoro bele mini tablete.

Dimetilfumarat Zentiva, 240 mg, gastrorezistentne kapsule, tvrde
Tvrde želatinske kapsule, dužine 23,2 mm, belog tela i zelene kape, na telu kapsule je odštampano "DMF 240" koje sadrže bele do skoro bele mini tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek Dimetilfumarat Zentiva je indikovan za lečenje odraslih i pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 13 godina i starijih sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS).

4.2 Doziranje i način primene

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

Doziranje
Početna doza je 120 mg dva puta dnevno. Nakon 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 da uzme duplu dozu. Pacijent može uzeti propuštenu dozu samo ako ostaje najmanje 4 sata između doza. U suprotnom, pacijent treba da sačeka i primeni sledeću dozu prema rasporedu doziranja.

Privremeno smanjenje doze na 120 mg dva puta dnevno može smanjiti pojavu naleta crvenila i gastrointestinalnih neželjenih reakcija. Tokom 1 meseca, treba da se nastavi sa preporučenom dozom održavanja od 240 mg dva puta dnevno.

Lek Dimetilfumarat Zentiva treba uzimati sa hranom (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata kod kojih se javljaju naleti crvenila ili gastrointestinalne neželjene reakcije, uzimanje ovog leka sa hranom može poboljšati podnošljivost (videti odeljke 4.4, 4.5 i 4.8).

Posebne populacije
Starije osobe
U kliničkim ispitivanjima dimetilfumarata, izloženost pacijentima starosti od 55 godina i više je bila ograničena, i nije bio uključen dovoljan broj pacijenata starosti od 65 godina i više da bi se utvrdilo da li oni reaguju drugačije od mlađih pacijenata (videti odeljak 5.2). Prema načinu delovanja aktivne supstance ne postoji teorijska osnova za bilo kakvo prilagođavanje doze kod starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Dimetilfumarat nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Na osnovu kliničkih farmakoloških ispitivanja, nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2). Kada se leče pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre potreban je oprez (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija
Doziranje je isto kod odraslih i kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 13 godina i starijih.
Za decu uzrasta između 10 i 12 godina dostupni su ograničeni podaci. Trenutno dostupni podaci su navedeni u odeljcima 4.8 i 5.1, ali se preporuke za doziranje ne mogu izvesti. Bezbednost i efikasnost primene dimetilfumarata kod dece mlađe od 10 godina nisu još uvek utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

Način primene
Za oralnu upotrebu.

Kapsulu treba progutati celu. Kapsula ili njen sadržaj se ne sme drobiti, deliti, rastvarati, sisati ili žvakati, jer acidorezistentni omotač mini tableta sprečava iritirajuće dejstvo na gastrointestinalni trakt.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju 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

Krvne/laboratorijske analize

Funkcija bubrega
Promene u rezultatima laboratorijskih analiza za ispitivanje funkcije bubrega zabeležene su u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata lečenih dimetilfumaratom (videti odeljak 4.8). Kliničke implikacije ovih

promena nisu poznate. Procena funkcije bubrega (npr. određivanjem koncentracije kreatinina, azota iz uree u krvi i analizom 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.

Funkcija jetre
Oštećenje jetre izazvano lekom, uključujući povećanje vrednosti enzima jetre (≥3 puta od gornje granice normalnih vrednosti (GGN)) i povećanje koncentracije ukupnog bilirubina (≥ 2 GGN) mogu nastati kao posledica terapije dimetilfumaratom. Vreme do pojave ovih promena može biti nekoliko dana, nedelja ili duže. Povlačenje neželjenih reakcija je primećeno nakon prekida lečenja. Preporučuje se procena vrednosti aminotransferaza u serumu (npr. alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST)) i koncentracije ukupnog bilirubina pre početka lečenja i tokom lečenja prema kliničkim indikacijama.

Limfociti
Kod pacijenata lečenih dimetilfumaratom može se razviti limfopenija (videti odeljak 4.8). Pre početka lečenja dimetilfumaratom mora se proveriti kompletna krvna slika, uključujući limfocite. Ako se utvrdi da je broj limfocita ispod opsega normalnih vrednosti, potrebno je uraditi detaljnu analizu potencijalnih uzroka pre započinjanja terapije. Dimetilfumarat nije ispitivan kod pacijenata sa već postojećim smanjenim brojem limfocita pa je potreban oprez pri lečenju tih pacijenata. Terapija se ne sme započinjati kod pacijenata sa teškom limfopenijom (broj limfocita $<0,5 \times 10^9$/l).

Nakon početka terapije, kompletna krvna slika, uključujući broj limfocita, mora se proveravati svaka 3 meseca.

Zbog povećanog rizika od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) kod pacijenata sa limfopenijom se preporučuju sledeće dodatne mere opreza:
- lečenje dimetilfumaratom treba prekinuti kod pacijenata sa dugotrajnom teškom limfopenijom (broj limfocita $<0,5 \times 10^9$/l) koja traje duže od 6 meseci.
- kod pacijenata sa stalnim umerenim smanjenjem apsolutnog broja limfocita $\geq 0,5 \times 10^9$/l do $< 0,8 \times 10^9$/l duže od 6 meseci, ponovo treba proceniti odnos koristi i rizika od terapije dimetilfumaratom.
- kod pacijenata sa brojem limfocita ispod donje granice normalnih vrednosti (DGN) kako je definisano lokalnim laboratorijskim referentnim opsegom, preporučuje se redovno praćenje apsolutnog broja limfocita. Treba razmotriti dodatne faktore koji mogu dodatno povećati individualni rizik od PML (videti odeljak o PML u nastavku).

Broj limfocita treba pratiti do oporavka (videti odeljak 5.1). Nakon oporavka i u nedostatku drugih terapijskih opcija, odluka da li ponovo početi sa primenom dimetilfumarata nakon prekida lečenja ili ne, treba da bude zasnovana na kliničkoj proceni.

Snimanje magnetnom rezonancom (engl. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI)
Pre početka lečenja dimetilfumaratom, početni MRI nalaz (urađen obično unutar 3 meseca) treba da bude dostupan kao referenca. Potrebu za daljim MRI treba razmotriti u skladu sa nacionalnim i lokalnim preporukama. MRI se može razmotriti kao deo pojačanog nadzora kod pacijenata za koje se smatra da imaju povećan rizik od PML. U slučaju kliničke sumnje na PML, treba odmah uraditi MRI pregled u dijagnostičke svrhe.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)
Kod pacijenata na terapiji dimetilfumaratom prijavljena je PML (videti odeljak 4.8). PML je oportunistička infekcija koju uzrokuje virus *John-Cunningham* (JCV), koja može biti sa smrtnim ishodom ili može dovesti do teške onesposobljenosti.

Slučajevi PML su se javili kod primene dimetilfumarata i drugih lekova koji sadrže fumarate u prisustvu limfopenije (broj limfocita manji od DGN). Dugotrajna umerena do teška limfopenija povećava rizik od nastanka PML kod pacijenata na terapiji dimetilfumaratom, međutim, rizik se ne može isključiti ni kod pacijenata sa blagom limfopenijom.

Dodatni faktori koji bi mogli doprineti povećanju rizika od nastanka PML u prisustvu limfopenije su:
- trajanje terapije dimetilfumaratom. Slučajevi PML pojavili su se približno nakon 1 do 5 godina lečenja, iako tačna povezanost sa trajanjem terapije nije poznata.
- značajno smanjenje broja T ćelija CD4+ i posebno CD8+ koje su važne za imunološku odbranu (videti odeljak 4.8), i
- prethodna imunosupresivna ili imunomodulatorna terapija (videti u nastavku).

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

Na prvi znak ili simptom koji upućuje na PML potrebno je prekinuti lečenje dimetilfumaratom i sprovesti odgovarajuće dijagnostičke procene, uključujući utvrđivanje prisustva JCV DNK u cerebrospinalnoj tečnosti metodom kvantitativne lančane reakcije polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR). Simptomi PML mogu biti slični onima kod relapsa MS. Tipični simptomi povezani sa PML su raznovrsni, razvijaju se danima do nedeljama, a uključuju progresivnu slabost na jednoj strani tela ili nespretnost udova, poremećaj vida i promene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji što dovodi do zbunjenosti i promene ličnosti. Lekari moraju obratiti posebnu pažnju na simptome koji upućuju na PML, a koje pacijent možda neće primetiti. Takođe, pacijentima treba savetovati da partnera ili negovatelje informišu o svom lečenju, jer oni mogu primetiti simptome kojih pacijent nije svestan.

PML se može javiti samo u prisustvu JCV infekcije. Treba imati u vidu da nije ispitan uticaj limfopenije na tačnost testa na anti-JCV antitela u serumu kod pacijenata lečenih dimetilfumaratom. Takođe, treba naglasiti da negativan rezultat testa na anti-JCV antitela (u prisustvu normalnog broja limfocita) ne isključuje mogućnost naknadne JCV infekcije.

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

<u>Prethodne imunosupresivne ili imunomodulatorne terapije</u>
Nisu sprovedena ispitivanja procene efikasnosti i bezbednosti primene dimetilfumarata kod pacijenata koji prelaze sa drugih terapija koje modifikuju tok bolesti na dimetilfumarat. Prethodna imunosupresivna terapija može doprineti razvoju PML kod pacijenata koji se leče dimetilfumaratom.

Slučajevi PML zabeleženi su kod pacijenata koji su prethodno lečeni natalizumabom, za koji je već utvrđeno da predstavlja rizik za PML. Lekari moraju imati na umu da slučajevi PML do kojih je došlo nakon nedavnog prekida terapije natalizumabom možda nisu bili povezani sa limfopenijom.

Pored toga, do većine potvrđenih slučajeva PML povezanih sa primenom dimetilfumarata 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 način delovanja te druge terapije, kako bi se izbegao aditivan imunski efekat, dok se istovremeno smanjuje rizik od reaktivacije MS. Preporučuje se analiza kompletne krvne slike pre početka primene dimetilfumarata i redovno u toku lečenja (videti „Krvne/laboratorijske analize“ u prethodnom tekstu).

Teško oštećenje funkcije bubrega ili jetre
Dimetilfumarat nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre pa je potreban oprez kod tih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Teška aktivna gastrointestinalna bolest
Dimetilfumarat nije ispitivan kod pacijenata sa teškom aktivnom gastrointestinalnom bolešću pa je potreban oprez kod tih pacijenata.

Naleti crvenila
U kliničkim ispitivanjima kod 34% pacijenata lečenih dimetilfumaratom javili su se naleti crvenila. Kod većine pacijenata kod kojih su se javili naleti crvenila, oni su bili blagi ili umereni po težini. Podaci iz studija sprovedenih kod zdravih dobrovoljaca ukazuju da je pojava naleta crvenila povezana sa dimetilfumaratom verovatno posredovana prostaglandinima. Kratkotrajna terapija dozom od 75 mg acetilsalicilne kiseline bez acidorezistentnog omotača, može imati povoljan efekat kod pacijenata sa nepodnošljivim naletima crvenila (videti odeljak 4.5). U dva ispitivanja sprovedena kod zdravih dobrovoljaca smanjila se učestalost pojave i težina naleta crvenila u periodu doziranja leka.

U kliničkim ispitivanjima, 3 od ukupno 2560 pacijenata lečenih dimetilfumaratom, imala su ozbiljne simptome naleta crvenila, koji su verovatno bili reakcije preosetljivosti ili anafilaktoidne reakcije. Te neželjene rekacije nisu bile životno ugrožavajuće, ali su dovele do hospitalizacije. Lekari koji propisuju lek i pacijenti treba da obrate pažnju na tu mogućnost u slučaju teških reakcija naleta crvenila (videti odeljke 4.2, 4.5 i 4.8).

Anafilaktičke reakcije
Nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi anafilakse/anafilaktoidne reakcije pri primeni dimetilfumarata (videti odeljak 4.8). Simptomi mogu uključivati dispneju, hipoksiju, hipotenziju, angioedem, osip ili urtikariju. Mehanizam kojim dimetilfumarat izaziva anafilaksu nije poznat. Reakcije se uglavnom javljaju nakon primene prve doze, ali se takođe mogu javiti u bilo kom trenutku tokom lečenja i mogu biti ozbiljne i životno ugrožavajuće.
Pacijente treba uputiti da prekinu terapiju dimetilfumaratom i potraže hitnu medicinsku pomoć ako primete znake ili simptome anafilakse. Lečenje se ne sme ponovo započeti (videti odeljak 4.8).

Infekcije
U placebom kontrolisanim ispitivanjima faze 3, incidenca infekcija (60% u odnosu na 58%) i ozbiljnih infekcija (2% u odnosu na 2%) bila je slična kod pacijenata lečenih dimetilfumaratom ili placebom. Međutim, zbog imunomodulatornih svojstava dimetilfumarata (videti odeljak 5.1), ako se kod pacijenta razvije ozbiljna infekcija, potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije i ponovno proceniti odnos koristi i rizika pre ponovnog uvođenja terapije. Pacijente na terapiji dimetilfumaratom treba uputiti da simptome infekcije prijave lekaru. Kod pacijenata sa ozbiljnim infekcijama ne treba početi lečenje ovim lekom sve dok infekcija ili infekcije ne budu izlečene.

Nije zabeležena povećana incidenca ozbiljnih 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 lečenje nastavi u prisustvu umerene do teške produžene limfopenije, ne može se isključiti rizik od oportunističke infekcije, uključujući PML (videti odeljak 4.4 i deo „Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)“).

Infekcije herpes zoster virusom
Tokom primene dimetilfumarata javili su se slučajevi herpes zoster infekcije (videti odeljak 4.8). Većina slučajeva nije bila ozbiljna; međutim, prijavljeni su i ozbiljni slučajevi, uključujući diseminovani oblik herpes zostera, *herpes zoster opthalmicus*, *herpes zoster oticus*, herpes zoster infekciju neurološkog

sistema, meningoencefalitis uzrokovan herpes zosterom i meningomijelitis uzrokovan herpes zosterom. Te neželjene reakcije se mogu pojaviti u bilo kom trenutku tokom lečenja.

Pacijente na terapiji dimetilfumaratom potrebno je pratiti radi uočavanja znakova i simptoma herpes zostera, naročito ako je istovremeno prisutna i limfocitopenija. U slučaju pojave herpes zostera, potrebno je primeniti odgovarajuće lečenje. Kod pacijenata sa ozbiljnim infekcijama potrebno je razmotriti prekid lečenja dok se infekcija ne izleči (videti odeljak 4.8).

Početak lečenja
Terapiju treba započeti postepeno kako bi se smanjila pojava naleta crvenila i gastrointestinalnih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.2).

Sindrom *Fanconi*
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 lečenja dimetilfumaratom su važni da bi se sprečio početak oštećenja funkcije bubrega i osteomalacija, jer je ovaj sindrom obično reverzibilan. Najvažniji znaci su: proteinurija, glikozurija (uz normalne vrednosti koncentracije šećera u krvi), hiperaminoacidurija i fosfaturija (moguće 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, povećanim vrednostima alkalne fosfataze u serumu i stres prelomima. Važno je imati na umu da se *Fanconi*-jev sindrom može javiti i bez povećanih vrednosti kreatinina ili smanjene brzine glomerularne filtracije. U slučaju pojave nejasnih simptoma, potrebno je uzeti u obzir *Fanconi*-jev sindrom i sprovesti odgovarajuće preglede.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antineoplastične, imunosupresivne ili kortikosteroidne terapije
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 sa kratkotrajnom intravenskom primenom kortikosteroida nije bilo povezano sa klinički značajnim povećanjem infekcije.

Vakcine
Tokom terapije dimetilfumaratom može se razmotriti istovremena vakcinacija neživim vakcinama prema nacionalnom programu vakcinacije.
U kliničkom ispitivanju koje je uključilo 71 pacijenta sa RRMS, pacijenti koji su primali dimetilfumarat u dozi od 240 mg dva puta dnevno najmanje 6 meseci (n=38) ili nepegilovani interferon najmanje 3 meseca (n=33) razvili su uporediv imunski odgovor (definisan kao povećanje titra posle vakcinacije za ≥ 2 puta u odnosu na onaj pre vakcinacije) na toksoid tetanusa (*recall* antigen) i polisaharidno konjugovanu vakcinu protiv meningokoka grupe C (neoantigen), 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, definsan kao povećanje titra antitela za ≥ 4 puta za sve tri vakcine postigao je manji broj pacijenata u obe terapijske grupe. Male brojčane razlike u odgovoru na toksoid tetanusa i pneumokokni polisaharid serotipa 3 su bile primećene u korist nepegilovanog interferona.

Nema kliničkih podataka o efikasnosti i bezbednosti živih atenuisanih vakcina kod pacijenata koji uzimaju dimetilfumarat. 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 ako se osoba ne vakciniše.

Drugi derivati fumarne kiseline
Tokom lečenja dimetilfumaratom treba izbegavati istovremenu upotrebu (topikalnu ili sistemsku) drugih derivata fumarne kiseline.
Kod ljudi, esteraze intenzivno metabolišu dimetilfumarat pre nego što dođe u sistemsku cirkulaciju, a dalji metabolizam se odvija kroz ciklus trikarboksilne kiseline, bez uključivanja sistema citohroma P450 (CYP). Potencijalni rizici od interakcije lekova nisu identifikovani u *in vitro* studijama inhibicije i indukcije CYP enzima, studijama p-glikoproteina ili ispitivanjima vezivanja dimetilfumarata i monometilfumarata (primarni metabolit dimetilfumarata) na proteine.

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

Dokazi iz ispitivanja sprovedenih kod zdravih dobrovoljaca ukazuju na to da je pojava naleta crvenila povezana sa dimetilfumaratom verovatno posredovana prostaglandinima. U dva ispitivanja sprovedena kod zdravih dobrovoljaca, primena doze od 325 mg (ili ekvivalentno tome) acetilsalicilne kiseline bez acidorezistentnog omotača, 30 minuta pre primene dimetilfumarata, tokom 4 dana u jednom ispitivanju i tokom 4 nedelje u drugom ispitivanju, nije promenila farmakokinetički profil dimetilfumarata. Kod pacijenata sa RRMS potrebno je razmotriti moguće rizike povezane sa terapijom acetilsalicilnom kiselinom pre nego što se ona primeni istovremeno sa dimetilfumaratom. Dugotrajna (> 4 nedelje) neprekidna upotreba acetilsalicilne kiseline nije ispitana (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Istovremena terapija sa nefrotoksičnim lekovima (kao što su aminoglikozidi, diuretici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi ili litijum) može povećati mogućnost renalnih neželjenih reakcija (npr. proteinuriju, videti odeljak 4.8) kod pacijenata koji uzimaju dimetilfumarat (videti odeljak 4.4 „Krvne/laboratorijske analize“).

Konzumiranje umerenih količina alkohola nije uticalo na izloženost dimetilfumaratu i nije bilo povezano sa povećanjem neželjenih reakcija. Konzumiranje velikih količina jakih alkoholnih pića (više od 30% alkohola po volumenu) treba izbegavati jedan sat nakon uzimanja leka Dimetilfumarat Zentiva, jer alkohol može povećati učestalost gastrointestinalnih neželjenih reakcija.

Dejstvo dimetilfumarata na druge supstance
In vitro ispitivanja indukcije CYP nisu pokazala interakciju između dimetilfumarata i oralnih kontraceptiva. U jednom *in vivo* ispitivanju, istovremena primena dimetilfumarata sa kombinovanim oralnim kontraceptivima (norgestimat i etinilestradiol) nije izazvala značajnu promenu izloženosti oralnim kontraceptivima.
Iako nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, efekat dimetilfumarata na izloženost tim kontraceptivima se ne očekuje.

Pedijatrijska populacija
Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Dostupan je umeren broj podataka o trudnicama (između 300-1000 trudnoća), na osnovu registra trudnoća i spontanih izveštaja nakon stavljanja leka u promet. Registar trudnoće za dimetilfumarat sadrži prospektivno prikupljene podatke o 289 ishoda trudnoća kod pacijentkinja sa MS koje su bile izložene

dimetilfumaratu. Medijana trajanja izlaganja dimetilfumaratu bila je 4,6 gestacijskih nedelja sa ograničenom izloženošću nakon šeste nedelje gestacije (44 trudnoća). Izloženost dimetilfumaratu tokom tako rane trudnoće ne ukazuje na malformativnu ili feto/neonatalnu toksičnost u poređenju sa opštom populacijom. Rizik od dužeg izlaganja dimetilfumaratu ili izlaganja u kasnijim fazama trudnoće nije poznat.
Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Kao mera predostrožnosti, poželjno je izbegavati upotrebu dimetilfumarata tokom trudnoće. Dimetilfumarat se sme koristiti tokom trudnoće samo ako je to nesumnjivo 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. Mora se odlučiti da li treba prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju dimetilfumaratom uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

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

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Dimetilfumarat 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 događaji (npr. dijareja (14%), mučnina (12%), bol u abdomenu (10%), bol u gornjem delu abdomena (10%)). Naleti crvenila i gastrointestinalni događaji imaju tendenciju da se jave rano u toku lečenja (prvenstveno u prvom mesecu), a kod pacijenata kod kojih se pojave naleti crvenila i gastrointestinalni događaji, ti događaji mogu i dalje da se povremeno pojavljuju tokom celog perioda lečenja dimetilfumaratom. Najčešće prijavljene neželjene reakcije koje su dovele do prekida terapije su naleti crvenila (3%) i gastrointestinalni događaji (4%).

U placebom kontrolisanim i nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3, ukupno 2513 pacijenata dobijalo je dimetilfumarat tokom perioda do 12 godina, sa ukupnom izloženošću koja je ekvivalentna 11318 osoba–godina. Ukupno 1169 pacijenata je dobijalo terapiju dimetilfumaratom najmanje 5 godina, dok je 426 pacijenata dobijalo dimetilfumarat najmanje 10 godina. Iskustvo iz nekontrolisanih kliničkih ispitivanja u skladu je sa iskustvom dobijenim u placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

Tabelarni spisak neželjenih reakcija
Neželjene reakcije dobijene iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja bezbednosti primene leka nakon dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet i spontanih prijava, navedene su u tabeli u nastavku.

Neželjene reakcije su prikazane kao preporučeni MedDRA termini prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Učestalost neželjenih reakcija je izražena prema sledećim kategorijama:
- Veoma često (≥1/10);
- Često (≥1/100 do <1/10);
- Povremeno (≥1/1000 do <1/100);
- Retko (≥1/10000 do <1/1000);

- Veoma retko (<1/10000);
- Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasa sistema organa	**Neželjena reakcija**	**Kategorija učestalosti**
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 pečenja	Često
Vaskularni poremećaji	Naleti crvenila	Veoma često
	Naleti vrućine	Često
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Rinoreja	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Proliv	Veoma često
	Mučnina	Veoma često
	Bol u gornjem delu abdomena	Veoma često
	Bol u abdomenu	Veoma često
	Povraćanje	Često
	Dispepsija	Često
	Gastritis	Često
	Gastrointestinalni poremećaj	Često
Hepatobilijarni poremećaji	Povećana vrednost aspartat aminotransferaze	Često
	Povećana vrednost alanin aminotransferaze	Često
	Oštećenje jetre izazvano lekom	Retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često
	Osip	Često
	Eritem	Često
	Alopecija	Često
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Proteinurija	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Osećaj vrućine	Često
Ispitivanja	Ketoni izmereni u urinu	Veoma često
	Prisustvo albumina u urinu	Često
	Smanjen broj belih krvnih ćelija	Često

<u>Opis odabranih neželjenih reakcija</u>

Naleti crvenila
U placebom kontrolisanim ispitivanjima, incidenca naleta crvenila (34% u odnosu na 4%) odnosno naleta vrućine (7% u odnosu na 2%) bila je povećana kod pacijenata lečenih dimetilfumaratom u poređenju sa placebom. Naleti crvenila se obično opisuju kao nalet crvenila ili nalet vrućine, ali može uključiti i druge pojave (npr. toplotu, crvenilo, svrab i osećaj pečenja). Pojave naleta crvenila imaju tendenciju da se javljaju rano u toku lečenja (prvenstveno u prvom mesecu), a kod pacijenata kod kojih su se javili naleti crvenila oni mogu nastaviti da se povremeno pojavljuju tokom čitavog lečenja dimetilfumaratom. Kod pacijenata sa naletima crvenila, većina je imala nalete crvenila koji su bili blage ili umerene težine. Ukupno 3% pacijenata lečenih dimetilfumaratom je prekinulo lečenje zbog naleta crvenila. Incidenca ozbiljnih naleta crvenila koje se može okarakterisati kao generalizovani eritem, osip i/ili pruritus, primećena je kod manje od 1% pacijenata lečenih dimetilfumaratom (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5).

Gastrointestinalne neželjene reakcije
Incidenca gastrointestinalnih događaja (npr. dijareja [14% u odnosu na 10%], mučnina [12% u odnosu na 9%], bol u gornjem delu abdomena [10% u odnosu na 6%], bol u abdomenu [9% u odnosu na 4%], povraćanje [8% u odnosu na 5%] i dispepsija [5% u odnosu na 3%]) bila je povećana kod pacijenata lečenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo, redom.

Gastrointestinalne neželjene reakcije imaju tendenciju da se jave rano tokom terapije (prvenstveno u prvom mesecu), a kod pacijenata koji imaju gastrointestinalne reakcije one mogu nastaviti da se javljaju povremeno tokom čitave terapije dimetilfumaratom.

Kod većine pacijenata kod kojih su se javile gastrointestinalne reakcije, one su bili blage ili umerene težine. Četiri procenta (4%) pacijenata lečenih dimetilfumaratom prekinulo je lečenje zbog gastrointestinalnih neželjenih reakcija.

Incidenca ozbiljnih gastrointestinalnih događaja, uključujući gastroenteritis i gastritis bila je 1% kod pacijenata lečenih dimetilfumaratom (videti odeljak 4.2).

Funkcija jetre
Na osnovu podataka iz placebom kontrolisanih studija, većina pacijenata sa povećanim vrednostima transaminaza imala je vrednosti transaminaza jetre koje su bile < 3 puta veće od gornje granice normalnih vrednosti (GGN). Povećana incidenca povećanja vrednosti transaminaza jetre kod pacijenata lečenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo primećena je prvenstveno tokom prvih 6 meseci lečenja. Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze ≥3 puta od GGN, primećeno je kod 5% i 2% pacijenata koji su dobijali placebo i kod 6% i 2% pacijenata lečenih dimetilfumaratom, redom. Prekida terapije zbog povećanih vrednosti transaminaza jetre bilo je < 1% i sličan kod pacijenata lečenih dimetilfumaratom ili placebom. U placebom kontrolisanim studijama nisu uočena povećanja vrednosti transaminaza ≥3 puta od GGN sa istovremenim povećanjem vrednosti ukupnog bilirubina >2 puta od GGN.

Povećanje vrednosti enzima jetre i slučajevi oštećenja jetre izazvanog lekom (povećane vrednosti transaminaza ≥3 puta od GGN sa istovremenim povećanjem vrednosti ukupnog bilirubina >2 puta od GGN) prijavljeni su kod primene dimetilfumarata nakon stavljanja leka u promet, a koji su se povukli posle prekida lečenja.

Limfopenija
Većina pacijenata u placebom kontrolisanim ispitivanjima (>98%) imala je normalan broj limfocita pre početka lečenja. Nakon lečenja dimetilfumaratom, srednja vrednost broja limfocita smanjivala se tokom prve godine, a zatim je dostigla plato. U proseku, broj limfocita se smanjio za otprilike 30% od početne vrednosti. Srednja vrednost i medijana broja limfocita ostali su u granicama normalnih vrednosti.

Vrednosti broja limfocita <0,5 x 10^9/l primećene su kod <1% pacijenata koji su uzimali placebo i kod 6% pacijenata lečenih dimetilfumaratom. Broj limfocita <0,2 x 10^9/l primećen je kod 1 pacijenta lečenog dimetilfumaratom i ni kod jednog pacijenta koji je uzimao placebo.

U kliničkim ispitivanjima (i kontrolisanim i nekontrolisanim) 41% pacijenata lečenih dimetilfumaratom imalo je limfopeniju (definisanu u tim ispitivanjima kao < 0,91 × 10^9/l). Blaga limfopenija (broj limfocita ≥ 0,8 × 10^9/l do < 0,91 × 10^9/l) zabeležena je kod 28% pacijenata; umerena limfopenija (broj limfocita ≥ 0,5 × 10^9/l do < 0,8 × 10^9/l) koja je trajala najmanje šest meseci zabeležena je kod 11% pacijenata; teška limfopenija (broj limfocita < 0,5 × 10^9/l) koja je trajala najmanje šest meseci zabeležena je kod 2% pacijenata. U grupi pacijenata sa teškom limfopenijom broj limfocita u većini slučajeva ostao je < 0,5 × 10^9/l tokom nastavka lečenja.

Pored toga, u nekontrolisanoj, prospektivnoj studiji sprovedenoj nakon stavljanja leka u promet, u 48. nedelji lečenja dimetilfumaratom (n=185), broj T ćelija CD4+ smanjio se umereno (broj ćelija od ≥ 0,2 ×10^9/l do < 0,4 × 10^9/l) ili teško (< 0,2 × 10^9/l) kod do 37 % odnosno 6 % pacijenata, dok je broj T ćelija CD8+ češće bio smanjen, kod do 59 % pacijenata na broj < 0,2 × 10^9/l i 25 % pacijenata na broj < 0,1 × 10^9/l. U kontrolisanim i nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima, pacijenti sa 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).

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)
Kod pacijenata koji se leče dimetilfumaratom zabeleženi su slučajevi infekcije virusom *John Cunningham* (JCV) koja je prouzrokovala progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML) (videti odeljak 4.4). PML može biti sa smrtnim ishodom ili uzrokovati tešku onesposobljenost. U jednom od kliničkih ispitivanja kod jednog pacijenta, koji je uzimao dimetilfumarat se razvio PML uz postojanje dugotrajne teške limfopenije (broj limfocita uglavnom < 0,5 × 10^9/l tokom 3,5 godine), sa smrtnim ishodom. Nakon stavljanja leka u promet PML se javljala i u prisustvu umerene i blage limfopenije (> 0,5 × 10^9/l do vrednosti < DGN, definisane referentnim rasponom lokalne laboratorije).

U nekoliko slučajeva PML u kojima su u vreme dijagnoze PML bile određene podgrupe T ćelija, broj T ćelija CD8+ bio je smanjen na < 0,1 × 10^9/l, dok je smanjenje broja T ćelija CD4+ variralo (od < 0,05 do 0,5 × 10^9/l) i bilo u korelaciji sa ukupnom težinom limfopenije (< 0,5 x 10^9/l do vrednosti < DGN). Posledično, odnos ćelija CD4+/CD8+ kod tih pacijenata se povećao.

Dugotrajna umerena do teška limfopenija očigledno povećava rizik od PML pri primeni dimetilfumarata, međutim do PML je došlo i kod pacijenata sa blagom limfopenijom. Uz to, većina slučajeva PML nakon stavljanja leka u promet javila se kod pacijenata starosti > 50 godina.

Infekcije herpes zoster virusom
Pri primeni dimetilfumarata prijavljeni su slučajevi herpes zoster infekcija. U dugotrajnom nastavku studije u kojoj je lečeno 1736 pacijenata sa multiplom sklerozom (MS), približno 5% pacijenata je jednom ili više puta imalo herpes zoster, od čega je 42% bilo blaga, 55% umerena i 3 % teška infekcija. Vreme do pojave herpes zoster infekcije nakon prve doze dimetilfumarata kretalo se od približno 3 meseca do 10 godina. Kod četiri pacijenta ti događaji su bili ozbiljni i svi su se povukli. 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 sa istovremenim brojem limfocita ispod 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 povukla se lečenjem. Podaci o apsolutnom broju limfocita (ABL) kod pacijenata sa herpes zoster infekcijom nakon stavljanja leka u promet su ograničeni. Međutim, u slučajevima kada je 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).

Izmenjene vrednosti laboratorijskih analiza
U placebom kontrolisanim ispitivanjima izmerene vrednosti ketona u urinu (1+ ili više) bile su veće kod pacijenata lečenih dimetilfumaratom (45%) u poređenju sa placebom (10%). U kliničkim ispitivanjima nisu primećene nepovoljne kliničke posledice.

Koncentracije 1,25-dihidroksivitamina D smanjivale su se kod pacijenata lečenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo (u 2. godini medijana procenta smanjenja u odnosu na početak bila je 25% odnosno 15%), a vrednosti paratiroidnog hormona (PTH) povećane su kod pacijenata lečenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo (u 2. godini medijana procenta povećanja u odnosu na početak 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-nedeljnom otvorenom, randomizovanom, aktivno kontrolisanom ispitivanju sprovedenom kod pedijatrijskih pacijenata sa RRMS (n=7 uzrasta od 10 godina do manje od 13 godina i n=71 uzrasta 13 do manje od 18 godina) su bili lečeni dozom od 120 mg dva puta dnevno tokom 7 dana, a zatim dozom od 240 mg dva puta dnevno tokom preostalog perioda lečenja. 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 uticaj dizajna kliničkog ispitivanja na razlike u broju neželjenih reakcija između pedijatrijske i odrasle populacije. Gastrointestinalni poremećaji kao i respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji i neželjene reakcije glavobolje i dismenoreje u pedijatrijskoj populaciji su češće prijavljivani ($\geq$ 10%) nego u populaciji odraslih. Ovi neželjeni događaji su kod pedijatrijskih pacijenata prijavljeni u sledećim procentima:

- Glavobolja je prijavljena kod 28% pacijenata lečenih dimetilfumaratom u odnosu na 36% pacijenata lečenih interferonom beta-1a.
- Gastrointestinalni poremećaji prijavljeni su kod 74% pacijenata lečenih dimetilfumaratom u odnosu na 31% pacijenata lečenih interferonom beta-1a. Među njima, najčešće neželjene reakcije prijavljene pri primeni dimetilfumarata bile su bol u abdomenu i povraćanje.
- Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji su prijavljeni kod 32% pacijenata lečenih dimetilfumaratom u odnosu na 11% kod pacijenata lečenih interferonom beta-1a. Među njima su orofaringealni bol i kašalj bili najčešće prijavljeni pri primeni dimetilfumarata.
- Dismenoreja je prijavljena kod 17% pacijenata lečenih dimetilfumaratom u odnosu na 7% pacijenata lečenih interferonom beta-1a.

U maloj 24-nedeljnoj otvorenoj nekontrolisanoj studiji sprovedenoj kod pedijatrijskih pacijenata sa RRMS uzrasta od 13 do 17 godina (120 mg dva puta dnevno tokom 7 dana, zatim 240 mg dva puta dnevno tokom preostalog perioda lečenja; n=22), nakon toga je usledio nastavak ispitivanja u trajanju od 96 nedelja (240 mg dva puta dnevno; n=20), bezbednosni profil je izgledao 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 tim slučajevima bili su u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom dimetilfumarata.

Nema poznatih terapijskih intervencija koje bi povećale eliminaciju dimetilfumarata, niti ima poznatog antidota. U slučaju predoziranja, preporučuje se da se simptomatska suportivna terapija započne kako je klinički indikovano.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, ostali imunosupresivi.
ATC šifra: L04AX07

Mehanizam delovanja
Mehanizam kojim dimetilfumarat ispoljava terapijsko dejstvo kod multiple skleroze nije u potpunosti razjašnjen. Pretklinička ispitivanja ukazuju da na to da su farmakodinamske reakcije dimetilfumarata prvenstveno posredovane preko aktivacije transkripcionog puta nuklearnog faktora Nrf2 [engl. *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2* (Nrf2)]. Pokazalo se da dimetilfumarat kod pacijenata podstiče ekspresiju antioksidativnih gena zavisnih od Nrf2 (npr. NAD(P)H dehidrogenaza, hinon 1; [NQO1]).

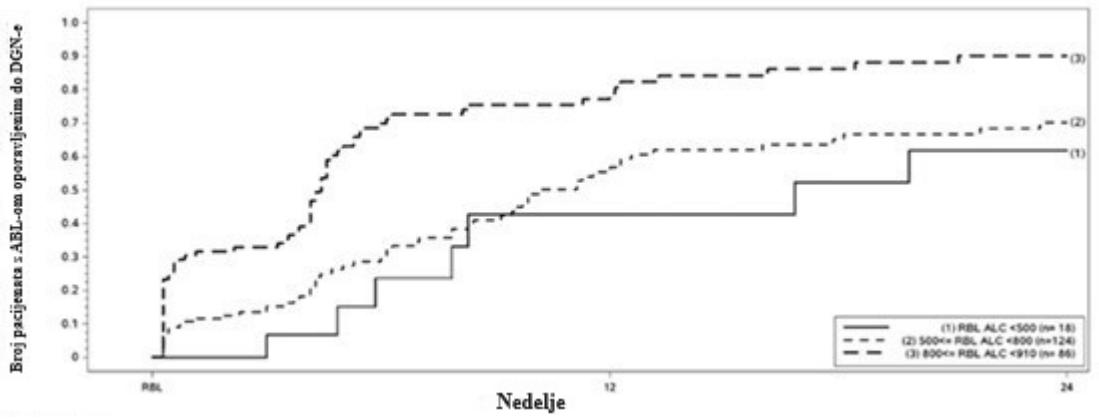
Farmakodinamsko dejstvo
Dejstvo na imunski sistem
U pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima, dimetilfumarat je pokazao antiinflamatorna i imunomodulatorna svojstva. Dimetilfumarat i monometilfumarat, primarni metabolit dimetilfumarata, značajno su smanjili aktivaciju imunskih ćelija i posledično otpuštanje pro-inflamatornih citokina kao odgovor na inflamatorni stimulans u pretkliničkim modelima.

U kliničkim ispitivanjima sprovedenim kod pacijenata sa psorijazom, dimetilfumarat je uticao na fenotipove limfocita preko smanjenja profila pro-inflamatornih citokina (T_H1, T_H17) i podržavao antiinflamatornu proizvodnju (T_H2). Dimetilfumarat je pokazao terapijsku aktivnost u više modela inflamatornog i neuroinflamatornog oštećenja.

U studijama faze 3 kod pacijenata sa multiplom sklerozom (DEFINE, CONFIRM i ENDORSE), nakon lečenja dimetilfumaratom, srednja vrednost broja limfocita smanjivala se u proseku za otprilike 30% u odnosu na početnu vrednost tokom prve godine nakon čega je dostigla plato. U navedenim ispitivanjima kod pacijenata koji su prekinuli lečenje dimetilfumaratom sa brojem limfocita ispod donje granice normalnih vrednosti (DGN, 0,9 x 10^9/l) kontrolisan je broj limfocita do povratka na DGN.

Na Slici 1 prikazan je udeo pacijenata za koje je na osnovu *Kaplan-Meier*-ove metode procenjeno da su dostigli DGN bez produžene teške limfopenije. Vrednost na početku oporavka (engl. *recovery baseline*, RBL) je definisana kao poslednja vrednost apsolutnog broja limfocita (ABL) tokom lečenja pre nego što je lečenje prekinuto. Procenjeni udeo pacijenata sa blagom, umerenom i teškom limfopenijom pri vrednosti RBL kod kojih se broj limfocita vratio na DGN (ABL ≥ 0,9 x 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*-ove procene funkcije preživljavanja izračunata je pomoću *Greenwood*-ove formule.

Slika 1: *Kaplan-Meier*-ova metoda; udeo pacijenata kod kojih se broj limfocita vratio na DGN ≥ 910 ćelija/mm^3 (0,9 x 10^9/l) od početka oporavka (RBL)



Broj pacijenata pod rizikom

RBL: ABL < 500 ćelija/mm^3	18	6	4
RBL: ABL od ≥ 500 do < 800 ćelija/mm^3	124	33	17
RBL: ABL od ≥ 800 do < 910 ćelija/mm^3	86	12	4

Napomena: 500 ćelija/mm^3, 800 ćelija/mm^3, 910 ćelija/mm^3 odgovaraju redom 0,5 × 10^9/l, 0,8 × 10^9/l i 0,9 × 10^9/l.

Tabela 1: *Kaplan-Meier*-ova metoda; udeo pacijenata za koje je procenjeno da su dostigli DGN, sa blagom limfopenijom na početku oporavka (RBL); pacijenti sa dugotrajnom teškom limfopenijom su isključeni

Broj pacijenata sa blagom limfopenijom[a] 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 sa ABL < 0,9 x 10^9/l i ≥ 0,8 x 10^9/l u RBL; pacijenti sa dugotrajnom teškom limfopenijom su isključeni.

Tabela 2: ***Kaplan-Meier*-ova metoda; udeo pacijenata za koje je procenjeno da su dostigli DGN, sa umerenom limfopenijom na početku oporavka (RBL); pacijenti sa dugotrajnom teškom limfopenijom su isključeni**

Broj pacijenata sa umerenom limfopenijom[a] 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 sa ABL < 0,8 x 10^9/l i ≥ 0,5 x 10^9/l u RBL; pacijenti sa dugotrajnom teškom limfopenijom su isključeni.

Tabela 3: ***Kaplan-Meier*-ova metoda; udeo pacijenata za koje je procenjeno da su dostigli DGN, sa teškom limfopenijom na početku oporavka (RBL); pacijenti sa dugotrajnom teškom limfopenijom su isključeni**

Broj pacijenata sa teškom limfopenijom[a] 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 sa ABL < 0,5 x 10^9/l u RBL; pacijenti sa dugotrajnom teškom limfopenijom su isključeni.

Klinička efikasnost i bezbednost

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

Efikasnost (videti Tabelu 4) i bezbednost su dokazane rezultatima u rasponu od 0 do 5 bodova zaključno, na proširenoj skali statusa onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) kod pacijenata koji su imali najmanje 1 relaps tokom godine pre randomizacije, ili su tokom 6 nedelja pre randomizacije imali snimanje mozga magnetnom rezonancom (MRI) koje je pokazalo najmanje jednu gadolinijum-pojačanu (Gd+) leziju.
Studija CONFIRM je bila slepa za ocenjivača (tj. studijski lekar/ispitivač je ocenjivao odgovor na lečenje u studiji ne znajući kojoj ispitivanoj grupi pripada pacijent), a referentni lek za poređenje je bio glatiramer-acetat.

U studiji DEFINE pacijenti su na početku imali sledeće medijane vrednosti osnovnih karakteristika: starost 39 godina, trajanje bolesti 7,0 godina, EDSS rezultat 2,0 boda. Osim toga, 16% pacijenata imalo je EDSS rezultat > 3,5 boda, 28% je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 42% je prethodno dobilo drugo odobreno lečenje za MS. U MRI grupi 36% pacijenata koji su uključeni u ispitivanje imalo je Gd + lezije na početku (srednja vrednost broja Gd + lezija 1,4).

U studiji CONFIRM pacijenti su imali sledeće medijane vrednosti osnovnih karakteristika: starost 37 godina, trajanje bolesti 6,0 godina i EDSS rezultat 2,5 boda. Osim toga, 17 % pacijenata imalo je EDSS

rezultat > 3,5 boda, 32 % je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 30% je prethodno dobilo drugo odobreno lečenje za MS. U MRI grupi 45% pacijenata koji su uključeni u ispitivanje imalo je Gd + lezije na početku (srednja vrednost broja Gd + lezija 2,4).

U poređenju sa placebom, pacijenti lečeni dimetilfumaratom su imali klinički i statistički značajno smanjenje udela pacijenata sa relapsom u 2. godini, kao primarnog parametra praćenja u studiji DEFINE; i godišnje stope relapsa (engl. *annualised relapse rate*, ARR) u 2. godini kao primarnog parametra praćenja u studiji CONFIRM.

Tabela 4: Klinički i MRI parametri praćenja u studijama DEFINE i CONFIRM

	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 sa relapsom	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 sa 12-nedeljnom potvrđenom progresijom onesposobljenosti	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Hazard ratio (95% CI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Udeo sa 24-nedeljnom potvrđenom progresijom onesposobljenosti	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Hazard ratio (95% CI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRI parametri praćenja[b]					
Broj pacijenata	165	152	144	147	161
Srednja vrednost (medijana) broja novih ili novoproširenih 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 (medijana) broja Gd lezija u 2. godini	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 (medijana)	5,7	2,0	8,1	3,8	4,5

broja novih hipointenzivnih T1 lezija tokom 2 godine	(2,0)	(1,0)***	(4,0)	(1,0)***	(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)

[a]Sve analize kliničkih parametara praćenja su bile na populaciji predviđenoj za lečenje (engl. *intent-to-treat*);
[b]MRI analiza je koristila MRI kohortu;
*P-vrednost < 0,05; **P-vrednost < 0,01; ***P-vrednost < 0,0001; # nema statističke značajnosti.

1736 prikladnih pacijenata sa RRMS iz pivotalnih studija (DEFINE i CONFIRM) uključeno je u otvoreni, nekontrolisani nastavak studije u trajanju od 8 godina (ENDORSE). Primarni cilj ispitivanja bio je procena dugoročne bezbednosti dimetilfumarata kod pacijenata sa RRMS. Od 1736 pacijenata približno polovina (909, 52%) je bila lečena 6 godina ili duže. 501 pacijent je kontinuirano lečen dimetilfumaratom u dozi od 240 mg dva puta dnevno u sve 3 studije, dok je 249 pacijenata, koji su prethodno u studijama DEFINE i CONFIRM primali placebo, u studiji ENDORSE primalo terapiju u dozi od 240 mg dva puta dnevno. Pacijenti koji su kontinuirano primali terapiju dva puta dnevno lečeni su do 12 godina.

Tokom ENDORSE studije, više od polovine pacijenata lečenih dimetilfumaratom u dozi od 240 mg dva puta dnevno nije imalo relaps. Kod pacijenata, kontinuirano lečenih dva puta dnevno u sva 3 ispitivanja, prilagođena godišnja stopa relapsa (ARR) 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 ARR je smanjena sa 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 (koja se meri kao 6-mesečna neprekidna progresija onesposobljenosti). Objedinjeni rezultati iz sve tri studije pokazuju da pacijenti lečeni dimetilfumaratom imaju konzistentne i niske stope potvrđene progresije onesposobljenosti uz blago povećanje srednje vrednosti EDSS bodova u studiji ENDORSE. Rezultati MRI (do 6 godina, uključujući 752 pacijenta koji su prethodno u studijama DEFINE i CONFIRM bili uključeni u MRI kohortu), pokazuju da većina pacijenata (približno 90%) nije imala Gd-pojačane lezije. Tokom perioda od 6 godina, srednja vrednost prilagođenog godišnjeg broja novih ili novoproširenih T2 i novih T1 lezija je ostala mala.

Efikasnost kod pacijenata sa visokom aktivnošću bolesti
U studijama DEFINE i CONFIRM zabeležen je dosledan efekat lečenja relapsa u podgrupi pacijenata sa visokom aktivnošću bolesti, dok efekat u periodu do 3-mesečne neprekidne progresije onesposobljenosti nije jasno utvrđen. Zbog dizajna ispitivanja, visoka aktivnost bolesti je definisana na sledeći način:

- pacijenti sa 2 ili više relapsa u jednoj godini i sa jednom ili više Gd-pojačanih lezija na MRI mozga (n=42 u DEFINE; n=51 u CONFIRM) ili,
- pacijenti koji nisu odgovorili na potpunu i odgovarajuću terapiju (najmanje godinu dana lečenja) beta-interferonom, nakon što su imali najmanje 1 relaps u prethodnoj godini dok su bili na terapiji, i najmanje 9 T2-hiperintenzivnih lezija na kranijalnom MRI snimku ili najmanje 1 Gd-pojačanu 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 dimetilfumarata kod pedijatrijskih pacijenata sa RRMS procenjene su u randomizovanoj, otvorenoj, aktivno-kontrolisanoj studiji (interferon beta-1a) sa paralelnim grupama kod pacijenata sa RRMS uzrasta od 10 godina do manje od 18 godina. Sto pedeset pacijenata bilo je randomizovano da prima dimetilfumarat (u dozi od 240 mg dva puta dnevno, oralno) ili interferon beta-1a (30 mikrograma intramuskularno (i.m.) jednom nedeljno) tokom 96 nedelja. Primarni parametar praćenja

bio je udeo pacijenata bez novih ili novoproširenih hiperintenzivnih lezija T2 na MRI snimcima u 96. nedelji. Glavni sekundarni parametar praćenja bio je broj novih ili novoproširenih hiperintenzivnih lezija T2 na MRI snimcima mozga u 96. nedelji. Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom, jer za primarni parametar praćenja nije bilo unapred planirane potvrdne hipoteze.

Udeo pacijenata u ITT populaciji bez novih ili novoproširenih T2 lezija na MRI 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 novoproširenih T2 lezija u 96. nedelji u odnosu na početni broj, prilagođeno za broj T2 lezija na početku i uzrast (ITT populacija iz koje su isključeni pacijenti kojima nije urađeno snimanje MRI) 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.

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

5.2 Farmakokinetički podaci

Oralno primenjeni dimetilfumarat prolazi brzu predsistemsku hidrolizu pomoću esteraza i pretvara se u svoj primarni metabolit, monometilfumarat, koji je takođe aktivan.
Dimetilfumarat se ne može kvantitativno odrediti u plazmi nakon oralne primene dimetilfumarata. Prema tome, sve farmakokinetičke analize koje se odnose na dimetilfumarat su obavljene sa koncentracijama monometilfumarata u plazmi.
Farmakokinetički podaci su dobijeni kod pacijenata sa multiplom sklerozom i kod zdravih dobrovoljaca.

Resorpcija
T_{max} monometilfumarata je 2 do 2,5 sati. S obzirom da dimetilfumarat gastrorezistentne kapsule, tvrde, sadrže mini tablete koje su zaštićene acidorezistentnim omotačem, resorpcija ne počinje sve dok kapsule ne napuste želudac (obično manje od 1 sata).

Nakon primene leka u dozi od 240 mg dva puta dnevno uz obrok, medijana maksimalne koncentracije (C_{max}) je bila 1,72 mg/l, a ukupna izloženost prema površini ispod krive (AUC) je bila 8,02 h.mg/l kod ispitanika sa multiplom sklerozom. Ukupno gledano, vrednosti C_{max} i AUC su se povećavale približno proporcionalno dozi u ispitivanom rasponu (120 mg do 360 mg).

Kod ispitanika sa multiplom sklerozom, dve doze od 240 mg su primenjene u razmaku od 4 sata, kao deo režima doziranja od tri puta dnevno. To je dovelo do minimalne akumulacije izloženosti doprinoseći povećanju medijane vrednosti 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, ovaj lek treba uzeti sa hranom, jer se time poboljšava podnošljivost u pogledu naleta crvenila ili gastrointestinalnih neželjenih događaja (videti odeljak 4.2).

Distribucija
Prividni volumen distribucije nakon oralne primene doze od 240 mg dimetilfumarata varira između 60 l i 90 l. Vezivanje monometilfumarata na proteine humane plazme je obično između 27% i 40%.

Biotransformacija
Kod ljudi se dimetilfumarat u velikoj meri metaboliše, tako da se manje od 0,1% od doze izlučuje u urinu u obliku nepromenjenog dimetilfumarata. Pre nego što dođe u sistemski krvotok, dimetilfumarat se na početku metaboliše esterazama koje su rasprostranjene u gastrointestinalnom traktu, krvi i tkivima. Nakon toga, dimetilfumarat se metaboliše u ciklusu trikarboksilne kiseline bez učešća sistema citohrom P450 (CYP).

Ispitivanje jednokratne doze od 240 mg radioaktivno obeleženog ^{14}C-dimetilfumarata je pokazalo da je glukoza predominantni metabolit u ljudskoj plazmi. Drugi cirkulišući metaboliti uključuju fumarnu kiselinu, citratnu kiselinu i monometilfumarat. Metabolizam fumarne kiseline se dalje odvija kroz ciklus trikarboksilne kiseline, sa izdisanjem CO_2 kao glavnim putem eliminacije.

Eliminacija
Glavni put eliminacije dimetilfumarata je izdisanje CO_2, čime se eliminiše 60% doze.

Sekundarni putevi eliminacije su preko bubrega i fecesa, što čini 15,5% i 0,9% doze, redom.

Terminalno poluvreme eliminacije monometilfumarata je kratko (oko 1 sat), tako da nakon 24 sata kod većine osoba nema cirkulišućeg monometilfumarata. U terapijskom režimu sa višestrukim dozama dimetilfumarata ne javlja se akumulacija dimetilfumarata ili monometilfumarata.

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

Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata
Na osnovu rezultata analize varijanse (eng. *Analysis of Variance*, ANOVA), telesna masa je glavna kovarijanta izloženosti (prema vrednosti C_{max} i AUC) kod ispitanika sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS), ali nije uticala na mere bezbednosti i efikasnosti procenjene u kliničkim ispitivanjima.
Pol i starost nisu klinički značajno uticali na farmakokinetiku dimetilfumarata. Farmakokinetika kod pacijenata starosti od 65 i više godina nije ispitivana.

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

Oštećenje funkcije jetre
Budući da esteraze metabolišu dimetilfumarat i monometilfumarat, bez učešća sistema CYP450, procena farmakokinetike kod osoba sa oštećenjem funkcije jetre nije sprovedena.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetički profil dimetilfumarata u dozi od 240 mg dva puta dnevno bio je procenjen u malom otvorenom nekontrolisanom ispitivanju kod pacijenata sa RRMS uzrasta od 13 do 17 godina (n=21). Farmakokinetika dimetilfumarata kod ovih adolescentnih pacijenata bila je u skladu sa onom prethodno uočenom kod odraslih pacijenata (C_{max}: 2,00 ± 1,29 mg/l; AUC_{0-12h}: 3,62 ± 1,16 h.mg/l, što odgovara ukupnoj dnevnoj vrednosti AUC od 7,24 h.mg/l).

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 uočene kod životinja pri nivoima izloženosti sličnim kliničkim nivoima izloženosti.

Genotoksičnost
Dimetilfumarat i monometilfumarat bili su negativni u nizu *in vitro* testova (*Ames*-ov test, hromozomska aberacija u ćelijama sisara). Dimetilfumarat je bio negativan u *in vivo* mikronukleusnom testu kod pacova.

Karcinogeneza
Ispitivanja karcinogenosti dimetilfumarata sprovedena su u periodu do 2 godine kod miševa i pacova. Dimetilfumarat je primenjen oralno u 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, incidenca tubularnog karcinoma bubrega bila je povećana pri dozi od 75 mg/kg/dan, odnosno pri izloženosti (AUC) ekvivalentnoj onoj koja se postiže kod ljudi pri preporučenoj dozi. Kod pacova, incidenca tubularnog karcinoma i adenoma *Leydig*-ovih ćelija testisa bubrega bila je povećana pri dozi od 100 mg/kg/dan, što je približno 2 puta veća izloženost od one koja se postiže kod ljudi sa preporučenom dozom. Nije poznat značaj ovih nalaza za rizik po ljude.

Incidenca papiloma skvamoznih ćelija i karcinoma nežlezdanog želuca (predželuca) bila je povećana kod miševa pri izloženosti ekvivalentnoj preporučenoj dozi za ljude, i kod pacova pri manjoj izloženosti od preporučene doze za ljude (na osnovu AUC). Predželudac kod glodara nema ekvivalent 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 oštećenje. Kod pacova sa doživotnim doziranjem (2-godišnje ispitivanje) primećena je bubrežna tubularna hiperplazija. Kod pasa koji su dnevne oralne doze dimetilfumarata primali 11 meseci, granica izračunata za kortikalnu atrofiju primećena je na osnovu AUC vrednosti pri dozi 3 puta većoj od preporučene. Kod majmuna koji su dnevne oralne doze dimetilfumarata primali 12 meseci, nekroza pojedinih ćelija primećena je pri dozi 2 puta većoj od preporučene na osnovu vrednosti AUC. Intersticijska fibroza i kortikalna atrofija primećene su na osnovu vrednosti AUC pri dozi 6 puta većoj od preporučene. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude.

Primećena je degeneracija seminifernog epitela u testisima pacova i pasa. Nalazi su primećeni pri približno preporučenoj dozi kod pacova i 3 puta većoj dozi od preporučene kod pasa (na osnovu AUC). Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude.

U ispitivanjima u trajanju od 3 meseca ili duže, nalazi u predželucu miševa i pacova pokazali su hiperplaziju skvamoznog epitela i hiperkeratozu, zapaljenja i papiloma skvamoznih ćelija i karcinoma. Predželudac miševa i pacova nema ekvivalent kod ljudi.

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

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

Pokazalo se da dimetilfumarat prolazi kroz membranu placente u krv fetusa kod pacova i kunića, sa odnosom koncentracije u plazmi fetusa i majke od 0,48 do 0,64 i 0,1, redom. Nisu zabežene malformacije pri bilo kojoj dozi dimetilfumarata kod pacova ili kunića.
Primena dimetilfumarata u oralnim dozama od 25, 100 i 250 mg/kg/dan gravidnim ženkama pacova tokom perioda organogeneze dovela je do neželjenih dejstava kod gravidne ženke pri dozi 4 puta većoj od preporučene na osnovu AUC i do male mase fetusa i usporenog okoštavanja (metatarzalne falange i falange zadnjih ekstremiteta) pri dozi 11 puta većoj od preporučene doze na osnovu AUC. Manja masa fetusa i odloženo okoštavanje smatrani su sekundarnim pojavama u odnosu na toksičnost po majku (smanjena telesna masa i konzumiranje hrane).
Oralna primena dimetilfumarata u dozi od 25, 75 i 150 mg/kg/dan gravidnim ženkama kunića tokom organogeneze nije imala uticaja na embrio-fetalni razvoj, a dovela je do smanjenja telesne mase gravidne ženke pri dozi 7 puta većoj od preporučene i do povećanja pobačaja pri dozi 16 puta većoj od preporučene doze na osnovu AUC vrednosti.

Oralna primena dimetilfumarata u dozi od 25, 100 i 250 mg/kg/dan ženkama pacova tokom graviditeta i dojenja dovela je do manjih telesnih masa u F1 potomstvu i kašnjenja u seksualnom sazrevanju mužjaka F1 potomstva pri dozi 11 puta većoj od preporučene na osnovu AUC vrednosti. Nije bilo uticaja na plodnost u F1 potomstvu. Manja telesna masa potomstva smatrala se sekundarnom pojavom u odnosu na toksičnost po majku.

Toksičnost kod juvenilnih životinja
Dva ispitivanja toksičnosti sprovedena kod juvenilnih pacova svakodnevnom oralnom primenom dimetilfumarata od 28. dana posle okota do 90. do 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 AUC vrednost kod pedijatrijskih pacijenata). Slično tome, u drugom ispitivanju na juvenilnim mužjacima pacova nisu primećeni uticaji na reproduktivne i pomoćne organe mužjaka pri primeni dimetilfumarata u dozi do najviše 375 mg/kg dnevno (približno 15 puta više od pretpostavljene vrednosti AUC pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi). Međutim, kod juvenilnih mužjaka pacova bio je dokazan smanjen sadržaj minerala u kostima i gustina kosti femura i lumbalnih pršljena. 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 pretpostavljene vrednosti AUC 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 mini tablete)

Celuloza, mikrokristalna;
Krospovidon (Tip A);
Talk;
Povidon K 30;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat;
Trietilcitrat;
Metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer (1:1);
Hipromeloza;
Titan-dioksid (E 171);
Triacetin.

Omotač kapsule
Želatin;
Titan-dioksid (E 171);
Brilliant Blue FCF-FD&C Blue 1 (E 133);
Gvožđe-oksid, žuti (E 172).

Štampa na kapsuli (crno mastilo)
Šelak;
Kalijum-hidroksid;
Propilenglikol (E 1520);
Gvožđe-oksid, crni (E 172);
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

Dimetilfumarat Zentiva, 120 mg, gastrorezistentne kapsule, tvrde
Unutrašnje pakovanje je blister (oPA/Alu/PVC//Alu) koji sadrži 7 gastrorezistentnih kapsula, tvrdih.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 14 gastrorezistentnih kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

Dimetilfumarat Zentiva, 240 mg, gastrorezistentne kapsule, tvrde
Unutrašnje pakovanje je blister (oPA/Alu/PVC//Alu) koji sadrži 7 gastrorezistentnih kapsula, tvrdih.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 8 blistera (ukupno 56 gastrorezistentnih 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 ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

ZENTIVA PHARMA D.O.O.
Milentija Popovića 5v, sprat 2, Beograd-Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Dimetilfumarat Zentiva, 120 mg, gastrorezistentne kapsule, tvrde: 001572824 2024
Dimetilfumarat Zentiva, 240 mg, gastrorezistentne kapsule, tvrde: 001572904 2024

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

Datum prve dozvole: 12.03.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2026.