PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Dimethyl fumarate Neuraxpharm 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky:
Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 120 mg dimethyl-fumarátu.

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky:
Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 240 mg dimethyl-fumarátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Tvrdé želatinové tobolky o délce 19 mm, s bílým tělem a světle zeleným víčkem, s potiskem „120 mg" na těle tobolky.

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Tvrdé želatinové tobolky o délce 23 mm, světle zelené barvy, s potiskem „240 mg" na těle tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dimethyl fumarate Neuraxpharm je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 13 let s relabující-remitující roztroušenou sklerózou (RR RS).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou roztroušené sklerózy.

Dávkování

Počáteční dávka je 120 mg dvakrát denně. Po 7 dnech se dávka zvýší na doporučenou udržovací dávku 240 mg dvakrát denně (viz bod 4.4).

V případě, že pacient vynechá dávku, nesmí užít dvojnásobnou dávku. Pacient může vynechanou dávku užít pouze v případě, že mezi dávkami ponechá časový odstup 4 hodin. V opačném případě musí pacient počkat a užít až následující plánovanou dávku.

Dočasné snížení dávky na 120 mg dvakrát denně může omezit výskyt zrudnutí (návalů horka) a gastrointestinálních nežádoucích účinků. K opětovnému zvýšení udržovací dávky na doporučených 240 mg dvakrát denně má dojít během jednoho měsíce.

Dimethyl fumarate Neuraxpharm se má užívat s jídlem (viz bod 5.2). U pacientů, u kterých dochází ke gastrointestinálním nežádoucím účinkům či zrudnutí (návalům horka), může podávání přípravku Dimethyl fumarate Neuraxpharm s jídlem zlepšit snášenlivost (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).

Zvláštní populace

Starší pacienti
Klinické studie s dimethyl-fumarátem zahrnovaly pouze omezený počet pacientů ve věku od 55 let, přičemž nebyl zahrnut dostatečný počet pacientů ve věku od 65 let, aby bylo možné stanovit, zda reagují odlišně než mladší pacienti (viz bod 5.2). Vzhledem k charakteru účinku léčivé látky neexistují žádné teoretické důvody k úpravě dávkování u starších pacientů.

Porucha funkce ledvin a jater
Dimethyl-fumarát nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater. Na základě výsledků farmakologických klinických studií není nutno upravovat dávkování (viz bod 5.2). Při léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin či jater je nicméně nutno postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace
Dávkování u dospělých a u pediatrických pacientů ve věku od 13 let je stejné.
U dětí ve věku od 10 let do 12 let jsou k dispozici omezené údaje. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Bezpečnost a účinnost dimethyl-fumarátu u dětí ve věku do 10 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání
Perorální podání.

Tobolka se musí spolknout vcelku. Tobolka ani její obsah se nesmí drtit, dělit, rozpouštět, cucat ani žvýkat, protože enterosolventní potah granulí brání dráždivým účinkům na gastrointestinální trakt.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Suspektní nebo potvrzená progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Krevní/laboratorní testy

Funkce ledvin
V klinických studiích byly u pacientů léčených dimethyl-fumarátem zjištěny změny hodnot laboratorních vyšetření ledvin (viz bod 4.8). Klinický význam těchto změn není znám. Doporučuje se provést kontrolu funkce ledvin (např. kreatinin, močovinový dusík v krvi a urinalýza) před zahájením léčby, po třech a šesti měsících léčby, poté každých 6-12 měsíců a dle klinické indikace.

Funkce jater
Léčba dimethyl-fumarátem může mít za následek poškození jater indukované užíváním léku, zahrnující zvýšení hladin jaterních enzymů (≥ 3násobek horní hranice normálních hodnot (*Upper Limit of Normal,* ULN)) a zvýšení hladin celkového bilirubinu (≥ 2násobek ULN). K nástupu může dojít v řádu dnů, několika týdnů nebo později. Po přerušení léčby byl pozorován ústup nežádoucích účinků. Před zahájením léčby a v průběhu léčby, dle klinické indikace, se doporučuje stanovit sérové hladiny aminotransferáz (např. alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST)) a celkového bilirubinu.

Lymfocyty

U pacientů léčených dimethyl-fumarátem může dojít k rozvoji lymfopenie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby dimethyl-fumarátem se musí provést aktuální celkový krevní obraz včetně lymfocytů. Pokud je zjištěný počet lymfocytů nižší, než je normální rozmezí, je před zahájením léčby třeba důkladně zvážit možné příčiny. Dimethyl-fumarát nebyl hodnocen u pacientů, kteří již před léčbou měli nízký počet lymfocytů, a při léčbě těchto pacientů je proto nutno postupovat s opatrností. Léčba se nemá zahajovat u pacientů s těžkou lymfopenií (počet lymfocytů $< 0,5 \times 10^9$/l).

Po zahájení terapie musí být každé 3 měsíce proveden celkový krevní obraz včetně lymfocytů.

U pacientů s lymfopenií se doporučuje dbát zvýšené ostražitosti vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku PML:

- U pacientů s prolongovanou těžkou lymfopenií (počet lymfocytů $< 0,5 \times 10^9$/l), jež přetrvává více než 6 měsíců, je třeba léčbu ukončit.
- U pacientů se setrvalým středně těžkým poklesem absolutního počtu lymfocytů na $\geq 0,5 \times 10^9$/l až $< 0,8 \times 10^9$/l trvajícím déle než 6 měsíců je třeba znovu posoudit poměr přínosů a rizik léčby dimethyl-fumarátem.
- U pacientů, u nichž je počet lymfocytů nižší než dolní hranice normálních hodnot (LLN), definovaná referenčním rozmezím dané místní laboratoře, se doporučuje pravidelně kontrolovat absolutní počet lymfocytů. Je potřeba zvážit další faktory, které mohou ještě zvyšovat individuální riziko PML (viz odstavec týkající se PML níže).

Počet lymfocytů je třeba sledovat až do doby, kdy se jejich počet vrátí na normální hodnoty (viz bod 5.1). Po návratu lymfocytů na normální hladiny je v případě, že nejsou k dispozici alternativní terapeutické možnosti, třeba na základě klinického úsudku rozhodnout o tom, zda znovu zahájit léčbu dimethyl-fumarátem či nikoli.

Vyšetření pomocí magnetické rezonance (MRI)

Před zahájením léčby dimethyl-fumarátem je třeba mít k dispozici výchozí, referenční MRI (obvykle ne starší než 3 měsíce). V souladu s národními a místními doporučeními je třeba zvážit, zda je vhodné zařadit další MRI vyšetření. U pacientů s vyšším rizikem PML lze zařazení MRI vyšetření zvážit jako součást vigilančního programu. V případě klinického podezření na PML je pro diagnostické potřeby třeba okamžitě provést MRI.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů léčených dimethyl-fumarátem byly hlášeny případy PML (viz bod 4.8). PML je oportunní infekce způsobená virem Johna Cunninghama (JCV), která může být fatální nebo může vést k závažnému zdravotnímu postižení.

Případy PML se vyskytly u pacientů s lymfopenií (počet lymfocytů nižší než LLN), kteří byli léčeni dimethyl-fumarátem a jinými léčivými přípravky obsahujícími fumaráty. Prolongovaná středně těžká až těžká lymfopenie zřejmě zvyšuje riziko vzniku PML při léčbě dimethyl-fumarátem, nicméně toto riziko nelze vyloučit ani u pacientů s lehkou lymfopenií.

Další faktory, které mohou přispívat ke zvýšenému riziku PML v souvislosti s lymfopenií jsou:
- trvání léčby dimethyl-fumarátem. Případy PML se objevily přibližně po 1 až 5 letech léčby, ačkoli přesný vztah s trváním léčby není znám.
- výrazný pokles počtu CD4+ a zvláště CD8+ T-lymfocytů, které jsou důležité pro obranyschopnost (viz bod 4.8); a
- předchozí imunosupresivní nebo imunomodulační léčba (viz níže).

Je třeba, aby lékař pacienta vyšetřil z hlediska toho, zda příznaky naznačují neurologickou dysfunkci, a pokud ano, zda jsou tyto příznaky typické pro RS nebo mohou naznačovat přítomnost PML.

Při prvních známkách a příznacích naznačujících PML je nutné přerušit podávání dimethyl-fumarátu a provést příslušná diagnostická vyšetření, včetně stanovení JCV DNA v mozkomíšním moku metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce (PCR). Příznaky PML mohou být podobné relapsu roztroušené sklerózy. Typické příznaky související s PML jsou různorodé, rozvíjejí se po dobu dnů až týdnů a zahrnují progresivní slabost na jedné straně těla, nemotornost končetin, poruchy zraku a změny v myšlení, paměti a orientaci vedoucí ke zmatenosti a změnám osobnosti. Zvláštní pozornost mají přitom lékaři věnovat těm příznakům naznačujícím přítomnost PML, kterých si pacient nemusí všimnout. Pacienty je rovněž třeba poučit, aby o své léčbě informovali svého partnera/partnerku či pečovatele, neboť ti si mohou všimnout příznaků, jichž si pacient nebude vědom.

PML se může vyskytnout pouze v přítomnosti infekce JCV. Je třeba vzít v úvahu, že vliv lymfopenie na přesnost stanovení protilátek proti JCV v séru nebyl hodnocen u pacientů léčených dimethyl-fumarátem. Dále je třeba poznamenat, že negativní výsledek stanovení protilátek proti JCV (při normálním počtu lymfocytů) možnost následné infekce JCV nevylučuje.

Dojde-li u pacienta k rozvoji PML, musí být podávání dimethyl-fumarátu trvale ukončeno.

Předchozí léčba imunosupresivy nebo imunomodulační terapií

Nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinnost a bezpečnost dimethyl-fumarátu u pacientů přecházejících z jiných terapií modifikujících průběh onemocnění na dimethyl-fumarát. Je možné, že k rozvoji PML u pacientů léčených dimethyl-fumarátem přispívá i předchozí imunosupresivní terapie.

Případy PML byly hlášeny u pacientů dříve léčených natalizumabem, u nějž PML představuje jedno ze
stanovených rizik. Lékaři si mají být vědomi toho, že případy PML, které se vyskytnou po nedávném vysazení natalizumabu, nemusí být provázeny lymfopenií.

Kromě toho se většina potvrzených případů PML při léčbě dimethyl-fumarátem vyskytla u pacientů dříve léčených imunomodulátory.

Při přechodu pacientů z jiné terapie modifikující průběh onemocnění na dimethyl-fumarát musí být brán v potaz poločas a mechanismus účinku jiné terapie, aby se předešlo aditivnímu účinku na imunitní systém a zároveň se snížilo riziko reaktivace RS. Před zahájením léčby dimethyl-fumarátem a pravidelně během léčby je doporučeno provádět celkový krevní obraz (viz Krevní/laboratorní testy výše).

Těžká porucha funkce ledvin nebo jater

Dimethyl-fumarát nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater, a proto je při léčbě těchto pacientů nutno postupovat s opatrností (viz bod 4.2).

Závažné aktivní gastrointestinální onemocnění

Dimethyl-fumarát nebyl hodnocen u pacientů se závažným aktivním gastrointestinálním onemocněním, a proto je při léčbě těchto pacientů nutno postupovat s opatrností.

Zrudnutí (návaly horka)

V klinických studiích uvádělo 34 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem, že se u nich vyskytla zrudnutí (návaly horka). Většina pacientů, u kterých se zrudnutí (návaly horka) vyskytla, uváděla, že návaly jsou mírného nebo středně závažného charakteru. Údaje ze studií se zdravými dobrovolníky naznačují, že zrudnutí (návaly horka) v souvislosti s dimethyl-fumarátem jsou pravděpodobně zprostředkovaná prostaglandinem. U pacientů s neúnosnými návaly zrudnutí může být prospěšná

krátkodobá léčba 75 mg kyseliny acetylsalicylové bez enterosolventního potahu (viz bod 4.5). Ve dvou studiích se zdravými dobrovolníky se výskyt a závažnost zrudnutí (návalů horka) v průběhu léčebného období snížily.

V klinických studiích uváděli tři pacienti z celkového počtu 2 560 pacientů léčených dimethyl-fumarátem,
že se u nich vyskytly závažné návaly horka, které pravděpodobně představovaly hypersenzitivní či anafylaktoidní reakci. Tyto nežádoucí účinky nebyly život ohrožující, ale měly za následek hospitalizaci. Lékaři i pacienti si mají být v případně závažných návalů horka této možnosti vědomi (viz body 4.2, 4.5 a 4.8).

Anafylaktické reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy anafylaxe/anafylaktoidní reakce po podání dimethyl-fumarátu (viz bod 4.8). Příznaky mohou zahrnovat dyspnoe, hypoxii, hypotenzi, angioedém, vyrážku nebo kopřivku. Mechanismus anafylaxe indukované dimethyl-fumarátem není znám. Reakce se zpravidla objevují po první dávce, mohou se ale objevit také kdykoliv v průběhu léčby a mohou být závažné a život ohrožující. Pacienti musí být poučeni, aby přestali dimethyl-fumarát užívat a okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, objeví-li se u nich známky nebo příznaky anafylaxe. Léčba nemá být znovu zahájena (viz bod 4.8).

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích fáze 3 byl výskyt infekcí (60 % vs. 58 %) a závažných infekcí (2 % vs. 2 %) ve skupině pacientů léčených dimethyl-fumarátem podobný jako v placebové skupině. Pokud však u pacienta dojde k výskytu závažné infekce, je vzhledem k imunomodulačním účinkům dimethyl-fumarátu (viz bod 5.1) nutné zvážit přerušení léčby dimethyl-fumarátem a před obnovením léčby opětovně zvážit možné přínosy i rizika. Pacienti léčení dimethyl-fumarátem musí být poučeni, že příznaky infekce je nutno hlásit lékaři. U pacientů se závažnou infekcí nesmí být léčba dimethyl-fumarátem zahájena, dokud infekce neodezní.

Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt závažných infekcí u pacientů s počtem lymfocytů $< 0{,}8 \times 10^9$/l nebo
$< 0{,}5 \times 10^9$/l (viz bod 4.8). Pokud terapie pokračuje při středně těžké až těžké, prolongované lymfopenii, nelze vyloučit riziko oportunní infekce včetně PML (viz bod 4.4, odstavec PML).

Infekce virem *varicella zoster*

Při léčbě dimethyl-fumarátem byly hlášeny případy pásového oparu (viz bod 4.8). Většina těchto případů nebyla závažná, byly však hlášeny i závažné případy, včetně diseminované infekce virem *varicella zoster*, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, neuroinfekce způsobené virem *varicella zoster*, meningoencefalitidy způsobené virem *varicella zoster* a meningomyelitidy způsobené virem *varicella zoster*. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout kdykoli během léčby. U pacientů užívajících dimethyl-fumarát je potřeba sledovat známky a příznaky pásového oparu, zejména pokud je u nich hlášena souběžná lymfocytopenie. V případě výskytu pásového oparu je třeba podat vhodnou léčbu. U pacientů se závažnými infekcemi se má zvážit pozastavení léčby dimethyl-fumarátem až do odeznění infekce (viz bod 4.8).

Zahájení léčby

Léčbu je nutné zahajovat postupně, aby se snížil výskyt zrudnutí (návalů horka) a gastrointestinálních nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Fanconiho syndrom

Při používání léčivého přípravku obsahujícího dimethyl-fumarát v kombinaci s jinými estery kyseliny fumarové
byly hlášeny případy Fanconiho syndromu. Vzhledem k tomu, že Fanconiho syndrom bývá obvykle reverzibilní, časná diagnóza syndromu a ukončení léčby dimethyl-fumarátem jsou důležitými kroky k zabránění následného poškození ledvin a osteomalacie. Nejdůležitějšími známkami jsou proteinurie, glykosurie (s normálními hladinami glykemie), hyperaminoacidurie a fosfaturie (může se vyskytovat souběžně s hypofosfatemií). Při progresi se mohou objevit příznaky jako polyurie, polydipsie a slabost proximálních svalů. Ve vzácných případech se může objevit hypofosfatemická osteomalacie s nelokalizovanou kostní bolestí, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v séru a stresové zlomeniny. Důležité je, že Fanconiho syndrom se může objevit i bez zvýšených hladin kreatininu či nízké glomerulární filtrace. V případě nejasných příznaků je nutné vzít Fanconiho syndrom v potaz a provést příslušná vyšetření.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Chemoterapie, terapie imunosupresivy nebo kortikosteroidy

Dimethyl-fumarát nebyl hodnocen v kombinaci s chemoterapií či imunosupresivní léčbou, a proto je při souběžném podávání nutno postupovat s opatrností. V klinických studiích roztroušené sklerózy nebyla souběžná léčba relapsů krátkodobě nasazenými intravenózními kortikosteroidy spojená s klinicky relevantním zvýšením výskytu infekce.

Vakcíny

Během léčby dimethyl-fumarátem je možné zvážit souběžné podávání neživých vakcín v souladu s národními vakcinačními programy. V klinické studii s celkovým počtem 71 pacientů s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy (RR RS) vedla léčba dimethyl-fumarátem v dávce 240 mg podávané dvakrát denně po dobu nejméně 6 měsíců (n = 38) nebo nepegylovaným interferonem po dobu nejméně 3 měsíců (n = 33) ke srovnatelné imunitní odpovědi (definované jako ≥ 2násobné zvýšení postvakcinačního titru oproti titru před vakcinací) na podání tetanového toxoidu (*recall antigenu*) a konjugované polysacharidové vakcíny proti meningokokům skupiny C (*neoantigenu*), zatímco imunitní odpověď na různé sérotypy nekonjugované 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny (na T-buňkách nezávislého antigenu) se u obou léčebných skupin lišila. Pozitivní imunitní odpovědi, definované jako ≥ 4násobné zvýšení titru protilátek na tři vakcíny, bylo dosaženo u menšího počtu pacientů v obou léčebných skupinách. Malé numerické rozdíly v odpovědi na tetanový toxoid a pneumokokový polysacharid sérotypu 3 byly zaznamenány ve prospěch skupiny léčené nepegylovaným interferonem.

Klinické údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti živých atenuovaných vakcín u pacientů užívajících dimethyl-fumarát nejsou dostupné. Živé vakcíny mohou zvýšit riziko klinické infekce a pacientům léčeným dimethyl-fumarátem mají být podávány pouze ve výjimečných případech, kdy je toto potenciální riziko převýšeno rizikem plynoucím z neočkování daného jednotlivce.

Jiné deriváty kyseliny fumarové

Během léčby dimethyl-fumarátem je třeba se vyvarovat souběžnému užívání jiných derivátů (topických či systémových) kyseliny fumarové.

Než se dimethyl-fumarát u člověka dostane do krevního oběhu, dochází k jeho rozsáhlé metabolizaci esterázami. K další metabolizaci dochází v rámci cyklu kyseliny trikarboxylové bez zapojení systému cytochromu P450 (CYP). Studie inhibice a indukce CYP *in vitro,* studie glykoproteinu-P ani studie proteinové vazby dimethyl-fumarátu a monomethyl-fumarátu (primárního metabolitu dimethyl-fumarátu) nezjistily potenciální rizika interakcí.

Účinky jiných látek na dimethyl-fumarát

Léčivé přípravky běžně podávané pacientům s roztroušenou sklerózou, intramuskulární interferon beta-1a a glatiramer-acetát, byly klinicky testovány pro zjištění potenciální interakce s dimethyl-fumarátem. Změna farmakokinetického profilu dimethyl-fumarátu zjištěna nebyla.

Důkazy ze studií se zdravými dobrovolníky naznačují, že zrudnutí (návaly horka) v souvislosti s dimethyl-fumarátem jsou pravděpodobně zprostředkovaná prostaglandinem. Ve dvou studiích se zdravými dobrovolníky nevedlo podávání 325 mg (nebo ekvivalentu) kyseliny acetylsalicylové bez enterosolventního potahu 30 minut před podáním dimethyl-fumarátu po dobu 4 dní nebo 4 týdnů ke změně farmakokinetického profilu dimethyl-fumarátu. U pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou (RR RS) je nutné před souběžným podáním dimethyl-fumarátu s kyselinou acetylsalicylovou zvážit potenciální rizika spojená s touto léčbou. Dlouhodobé (> 4 týdny) nepřetržité užívání kyseliny acetylsalicylové nebylo hodnoceno (viz body 4.4 a 4.8).

Souběžná léčba s nefrotoxickými léčivými přípravky (jako jsou aminoglykosidy, diuretika, nesteroidní antiflogistika či lithium) může u pacientů užívajících dimethyl-fumarát vést ke zvýšení výskytu renálních nežádoucích účinků (např. proteinurie, viz bod 4.8) (viz bod 4.4 Krevní/laboratorní testy).

Konzumace středně velkého množství alkoholu neovlivnila expozici dimethyl-fumarátu a nebyla spojena se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků. Během jedné hodiny po užití dimethyl-fumarátu je nutné se vyhnout konzumaci velkého množství neředěných alkoholických nápojů s vysokým obsahem alkoholu (více než 30 objemových % alkoholu), protože alkohol může vést ke zvýšené frekvenci gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Účinky dimethyl-fumarátu na jiné látky

Indukční studie CYP *in vitro* neprokázaly vzájemné působení dimethyl-fumarátu a perorální antikoncepce. Souběžné podávání dimethyl-fumarátu s kombinovanou perorální antikoncepcí (norgestimát a ethinylestradiol) ve studii *in vivo* nevyvolalo žádné významné změny v expozici perorální antikoncepci. Studie interakcí s perorální antikoncepcí obsahující jiné gestageny nebyly provedeny, avšak nepředpokládá se, že by dimethyl-fumarát měl vliv na jejich expozici.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Na základě těhotenského registru a spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh jsou k dispozici údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (300 až 1 000 ukončených těhotenství). V těhotenském registru pro dimethyl-fumarát bylo zdokumentováno 289 prospektivně shromážděných ukončených těhotenství u pacientek s RS exponovaných v průběhu těhotenství dimethyl-fumarátu. Medián délky expozice dimethyl-fumarátu byl 4,6 gestačního týdne, přičemž po šestém gestačním týdnu (44 ukončených těhotenství) byla expozice omezená. Expozice dimethyl-fumarátu v takto rané fázi těhotenství nenaznačuje žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu dimethyl-fumarátu ve srovnání s běžnou populací. Riziko delší expozice dimethyl-fumarátu

nebo expozice v pozdějších stadiích těhotenství není známo.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání dimethyl-fumarátu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Dimethyl-fumarát lze v těhotenství použít pouze v nevyhnutelných případech a tehdy, převažují-li potenciální přínosy pro pacientku nad potenciálními riziky pro plod.

Kojení

Není známo, zda se dimethyl-fumarát nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání dimethyl-fumarátu.

Fertilita

Údaje o účincích dimethyl-fumarátu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Údaje z předklinických studií nenaznačují, že by dimethyl-fumarát snižoval fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dimethyl-fumarát nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou zrudnutí (návaly horka) (35 %) a gastrointestinální nežádoucí účinky (tzn. průjem (14 %), nauzea (12 %), bolest břicha (10 %), bolest v horní části břicha (10 %)). Zrudnutí (návaly horka) a gastrointestinální nežádoucí účinky se většinou objevují na počátku léčby (především během prvního měsíce) a u pacientů, u kterých se vyskytly zrudnutí a gastrointestinální nežádoucí účinky, tyto nežádoucí účinky mohou přetrvávat během celého průběhu léčby dimethyl-fumarátem Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby jsou zrudnutí (návaly horka) (3 %) a gastrointestinální nežádoucí účinky (4 %).

Ve fázích 2 a 3 klinických studií kontrolovaných placebem stejně jako nekontrolovaných studií byl dimethyl-fumarát podáván celkem 2 513 pacientům po dobu až 12 let, přičemž souhrnná doba expozice byla ekvivalentní délce 11 318 pacientoroků. Celkem 1 169 pacientům byl dimethyl-fumarát podáván po dobu nejméně 5 let a 426 pacientům byl dimethyl-fumarát podáván po dobu nejméně 10 let. Výsledky nekontrolovaných klinických studií odpovídají výsledkům klinických studií kontrolovaných placebem.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky, které vycházejí z klinických studií, poregistračních studií bezpečnosti a spontánních hlášení, jsou uvedeny v tabulce níže.

Nežádoucí účinky jsou uváděny ve formě preferovaných termínů podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. Frekvence nežádoucích účinků je vyjádřena podle následujících kategorií:

- Velmi časté (≥ 1/10)
- Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
- Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
- Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
- Velmi vzácné (< 1/10 000)

- Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	**Nežádoucí účinek**	**Kategorie frekvence**
Infekce a infestace	Gastroenteritida	Časté
	Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)	Není známo
	Herpes zoster	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfopenie	Časté
	Leukopenie	Časté
	Trombocytopenie	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Hypersensitivita	Méně časté
	Anafylaxe	Není známo
	Dyspnoe	Není známo
	Hypoxie	Není známo
	Hypotenze	Není známo
	Angioedém	Není známo
Poruchy nervového systému	Pocit pálení	Časté
Cévní poruchy	Zrudnutí (návaly horka)	Velmi časté
	Návaly horka	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Rinorea	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	Bolest v horní části břicha	Velmi časté
	Bolest břicha	Velmi časté
	Zvracení	Časté
	Dyspepsie	Časté
	Gastritida	Časté
	Gastrointestinální porucha	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Časté
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Časté
	Poškození jater indukované lékem	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Erytém	Časté
	Alopecie	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Proteinurie	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit horka	Časté
Vyšetření	Ketony naměřené v moči	Velmi časté

	Přítomnost albuminu v moči	Časté
	Snížení počtu bílých krvinek	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zrudnutí (návaly horka)

V placebem kontrolovaných studiích došlo ke zvýšení incidence zrudnutí (34 % vs. 4 %) a návalů horka (7 % vs. 2 %) ve skupině pacientů, kterým byl podáván dimethyl-fumarát, oproti pacientům, kterým bylo podáváno placebo. Zrudnutí je většinou popisováno jako zčervenání nebo nával horka, ale může zahrnovat další příznaky (např. pocit tepla, zčervenání, svědění a pocit pálení). Zrudnutí (návaly horka) se častěji vyskytují na začátku léčby (především během prvního měsíce) a u pacientů, u kterých byly zrudnutí (návaly horka) zaznamenány, se tyto nežádoucí účinky mohou vyskytovat v průběhu celé léčby dimethyl-fumarátem. U většiny pacientů jsou tyto příznaky mírného či středně závažného charakteru. Z celkového počtu sledovaných pacientů léčených dimethyl-fumarátem 3 % léčbu z důvodů zrudnutí (návalů horka) ukončilo. Výskyt závažných zrudnutí, vyznačujících se generalizovaným erytémem, vyrážkou a/nebo pruritem, byl pozorován u méně než 1 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků (např. průjem [14 % vs. 10 %], nauzea [12 % vs. 9 %], bolest
v horní části břicha [10 % vs. 6 %], bolest břicha [9 % vs. 4 %], zvracení [8 % vs. 5 %] a dyspepsie [5 % vs. 3 %]) byla ve skupině pacientů léčených dimethyl-fumarátem vyšší ve srovnání s placebovou skupinou. Gastrointestinální nežádoucí účinky se většinou začnou vyskytovat v první fázi léčby (především během prvního měsíce) a u pacientů vykazujících gastrointestinální příznaky se tyto nežádoucí účinky mohou vyskytovat přechodně v průběhu celé léčby dimethyl-fumarátem. U většiny pacientů byly gastrointestinální příznaky mírného nebo středně závažného charakteru. Čtyři procenta (4 %) pacientů léčbu z důvodů gastrointestinálních nežádoucích účinků přerušilo. Výskyt závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků, včetně gastroenteritidy a gastritidy, byl pozorován u 1 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem (viz bod 4.2).

Funkce jater

Na základě údajů z placebem kontrolovaných studií vykazovala většina pacientů, u kterých došlo ke zvýšení jaterních aminotransferáz, hodnoty odpovídající méně než 3násobku horní hranice normálních hodnot (ULN). Nárůst incidence zvýšení jaterních aminotransferáz u pacientů léčených dimethyl-fumarátem ve srovnání s placebovou skupinou byl zaznamenán většinou během prvních šesti měsíců léčby. Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) ≥ 3násobek ULN byla zaznamenána u 5 % resp. 2 % pacientů na placebu a u 6 % resp. 2 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem. K ukončení léčby z důvodu zvýšených jaterních aminotransferáz došlo v < 1 % případů bez rozdílu v obou skupinách pacientů léčených dimethyl-fumarátem nebo placebem. Ve studiích kontrolovaných placebem nebyla pozorována zvýšení hladin aminotransferáz ≥ 3násobek ULN se souběžným zvýšením celkového bilirubinu > 2násobek ULN.

V období po uvedení přípravku na trh byly po podání dimethyl-fumarátu hlášeny případy zvýšení hladin jaterních enzymů a poškození jater indukovaného lékem (zvýšení hladin aminotransferáz ≥ 3násobek ULN se souběžným zvýšením celkového bilirubinu > 2násobek ULN), které ustoupily po přerušení léčby.

Lymfopenie

V placebem kontrolovaných studiích měla většina pacientů (> 98 %) před zahájením léčby normální

počty lymfocytů. Při léčbě dimethyl-fumarátem klesaly průměrné počty lymfocytů během prvního roku a následně dosáhly ustálené hodnoty. V průměru se jednalo o pokles počtu lymfocytů o přibližně 30 % oproti výchozí hodnotě. Průměr a medián počtu lymfocytů se pohyboval v normálním rozmezí. Počty lymfocytů < 0,5 × 10^9/l byly prokázány u < 1 % pacientů s placebem a u 6 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem. U jednoho pacienta léčeného dimethyl-fumarátem byl zjištěn počet lymfocytů < 0,2 × 10^9/l, kdežto u pacientů léčených placebem se tato hodnota neobjevila.

V klinických hodnoceních (kontrolovaných i nekontrolovaných) se lymfopenie (definovaná v těchto klinických hodnoceních jako < 0,91 × 10^9/l) vyskytla u 41 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem. Lehká lymfopenie (počet lymfocytů ≥ 0,8 × 10^9/l a < 0,91 × 10^9/l) byla pozorována u 28 % pacientů; středně těžká lymfopenie (počet lymfocytů ≥ 0,5 × 10^9/l a < 0,8 × 10^9/l) přetrvávající po dobu minimálně šesti měsíců byla pozorována u 11 % pacientů; těžká lymfopenie (počet lymfocytů < 0,5 × 10^9/l) přetrvávající po dobu minimálně šesti měsíců byla pozorována u 2 % pacientů. Ve skupině s těžkou lymfopenií zůstávala v době pokračování léčby většina počtů lymfocytů na úrovni < 0,5 × 10^9/l.

Dále v nekontrolované prospektivní studii po uvedení přípravku na trh bylo ve 48. týdnu léčby dimethyl-fumarátem (n = 185) zaznamenáno středně závažné snížení počtu CD4+ T-lymfocytů (počty ≥ 0,2 × 10^9/l až < 0,4 × 10^9/l) až u 37 % pacientů a závažné snížení (< 0,2 × 10^9/l) až u 6 % pacientů, zatímco počet CD8+ T-lymfocytů se snížil častěji, a to až u 59 % pacientů s hodnotami < 0,2 × 10^9/l a u 25 % pacientů s hodnotami < 0,1 × 10^9/l. V kontrolovaných i nekontrolovaných klinických studiích byli pacienti, kteří ukončili léčbu dimethyl-fumarátem s počtem lymfocytů pod dolní hranicí normálních hodnot (*lower limit of normal*, LLN), sledováni z hlediska obnovení počtu lymfocytů na LLN (viz bod 5.1).

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)
U dimethyl-fumarátu byly hlášeny případy infekce virem Johna Cunninghama (JCV) způsobujícím progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) (viz bod 4.4). PML může být fatální nebo vést k závažnému zdravotnímu postižení. V jednom z klinických hodnocení došlo k rozvoji PML u jednoho pacienta užívajícího dimethyl-fumarát, který vykazoval prolongovanou těžkou lymfopenii (počet lymfocytů za dobu 3,5 roku převážně < 0,5 × 10^9/l); případ byl fatální. Po uvedení přípravku na trh se PML vyskytovala rovněž v přítomnosti středně těžké a lehké lymfopenie (> 0,5 × 10^9/l až < LLN, jak je definováno referenčním rozmezím místní laboratoře).

U několika případů PML, u nichž byly v době diagnózy PML určeny subpopulace T-lymfocytů, bylo zjištěno snížení počtu CD8+ T-lymfocytů na < 0,1 × 10^9/l, zatímco pokles počtu CD4+ T-lymfocytů byl proměnlivý (v rozsahu od < 0,05 do 0,5 × 10^9/l) a více souvisel s celkovou závažností lymfopenie (< 0,5 × 10^9/l až < LLN). V důsledku toho se poměr CD4+/CD8+ u těchto pacientů zvýšil.

Prolongovaná středně těžká až těžká lymfopenie zřejmě zvyšuje riziko vzniku PML při léčbě dimethyl-fumarátem, nicméně PML se vyskytla i u pacientů s lehkou lymfopenií. Většina případů z období po uvedení přípravku na trh se vyskytla u pacientů ve věku > 50 let.

Infekce virem varicella zoster

V souvislosti s užíváním dimethyl-fumarátu byly hlášeny infekce virem *varicella zoster*.
V dlouhodobé prodloužené studii, ve které bylo 1 736 pacientů s RS léčeno dimethyl-fumarátem, došlo přibližně u 5 % subjektů k jedné nebo více příhodám infekce virem *varicella zoster*, přičemž 42 % bylo mírných, 55 % středně závažných a 3 % byly závažné. Doba do nástupu od první dávky dimethyl-fumarátu se pohybovala přibližně od 3 měsíců do 10 let. U čtyř pacientů se vyskytly závažné příhody, které všechny odezněly. Většina subjektů, včetně těch, u kterých se vyskytla závažná infekce virem *varicella zoster*, měla počty lymfocytů nad dolním limitem normálních hodnot. U většiny subjektů, jejichž počty lymfocytů se zároveň pohybovaly pod LLN, byla lymfopenie vyhodnocena jako středně těžká nebo těžká. Po uvedení přípravku na trh byla většina případů infekce virem *varicella zoster* nezávažná a infekce odezněla s léčbou. K dispozici jsou jen omezené údaje o

absolutním počtu lymfocytů (ALC) u pacientů s infekcí virem *varicella zoster* po uvedení přípravku na trh. Z hlášení však vyplývá, že většina pacientů měla středně těžkou lymfopenii (≥ 0,5 × 10^9/l až < 0,8 × 10^9/l) nebo těžkou lymfopenii (< 0,5 × 10^9/l až 0,2 × 10^9/l) (viz bod 4.4).

Laboratorní abnormality

V placebem kontrolovaných studiích byla naměřena vyšší hodnota ketonů v moči (1+ nebo výše) u pacientů léčených dimethyl-fumarátem (45 %) ve srovnání s placebovou skupinou (10 %). Nepříznivé klinické projevy s tím související však v rámci studií nebyly pozorovány.

Hladina 1,25-dihydroxyvitaminu D byla snížena u pacientů léčených dimethyl-fumarátem ve srovnání s placebovou skupinou (hodnota mediánu v procentech se u první skupiny snížila od výchozí úrovně po 2 letech podávání o 25 %, u placeba o 15 %) a hodnoty parathyroidního hormonu (PTH) se relativně zvýšily při podávání dimethyl-fumarátu oproti placebu (hodnota mediánu v procentech se zvýšila proti výchozí úrovni po 2 letech podávání o 29 %, u placeba o 15 %). Průměrné hodnoty obou parametrů zůstaly ve fyziologickém rozmezí.

Během prvních 2 měsíců léčby bylo pozorováno přechodné zvýšení průměrného počtu eozinofilů.

Pediatrická populace

V otevřeném, randomizovaném, aktivně kontrolovaném klinickém hodnocení s délkou trvání 96 týdnů byli pediatričtí pacienti s RR RS (n = 7 ve věku od 10 let do méně než 13 let a n = 71 ve věku od 13 let do méně než 18 let) léčeni dávkou 120 mg dvakrát denně po dobu 7 dní a následně 240 mg dvakrát denně po zbytek léčby. Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů byl podobný dříve pozorovanému bezpečnostnímu profilu u dospělých pacientů.

Design klinického hodnocení u pediatrické populace se lišil od designu placebem kontrolovaných klinických hodnocení u dospělých. Proto nelze vyloučit vliv designu klinického hodnocení na numerické rozdíly v nežádoucích účincích mezi pediatrickou a dospělou populací. Gastrointestinální poruchy, stejně jako respirační, hrudní a mediastinální poruchy a nežádoucí účinky zahrnující bolest hlavy a dysmenoreu byly u pediatrické populace hlášeny častěji (≥ 10 %) než u dospělé populace. Tyto nežádoucí účinky byly u pediatrických pacientů hlášeny v následujících procentuálních zastoupeních:

- Bolest hlavy byla hlášena u 28 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem oproti 36 % pacientů léčených interferonem beta-1a.
- Gastrointestinální poruchy byly hlášeny u 74 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem oproti 31 % pacientů léčených interferonem beta-1a. Z nich byly u pacientů léčených dimethyl-fumarátem nejčastěji hlášeny bolest břicha a zvracení.
- Respirační, hrudní a mediastinální poruchy byly hlášeny u 32 % pacientů léčených dimethyl-fumarátem oproti 11 % pacientů léčených interferonem beta-1a. Z nich byly u pacientů léčených dimethyl-fumarátem nejčastěji hlášeny orofaryngeální bolest a kašel.
- Dysmenorea byla hlášena u 17 % pacientek léčených dimethyl-fumarátem oproti 7 % pacientek léčených interferonem beta-1a.

V malé, 24 týdnů trvající, otevřené, nekontrolované studii u pediatrických pacientů s RR RS ve věku od 13 let do 17 let (120 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů a následně 240 mg dvakrát denně po zbytek léčby; n = 22) s následnou rozšířenou studií trvající 96 týdnů (240 mg dvakrát denně; n = 20) byl bezpečnostní profil podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích

účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování dimethyl-fumarátem. Příznaky popisované u těchto případů odpovídaly známému bezpečnostnímu profilu dimethyl-fumarátu. Nejsou známy žádné terapeutické zásahy napomáhající eliminaci dimethyl-fumarátu a není známé ani žádné antidotum. V případě předávkování se doporučuje zahájit symptomatickou podpůrnou léčbu dle klinické indikace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, jiná imunosupresiva, ATC kód: L04AX07

Mechanismus účinku

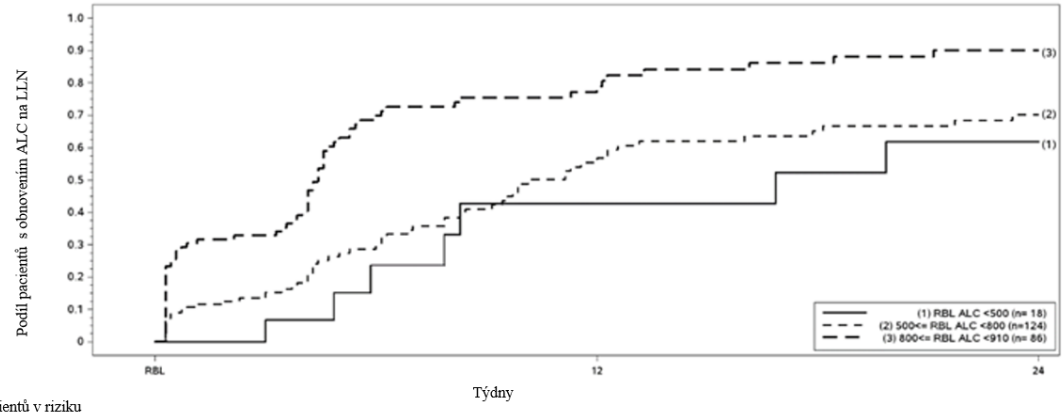
Mechanismus terapeutického účinku dimethyl-fumarátu u pacientů s roztroušenou sklerózou není plně objasněn. Předklinické studie ukazují, že farmakodynamické působení dimethyl-fumarátu je zřejmě primárně vyvoláno aktivací transkripční dráhy nukleárního faktoru Nrf2 (*Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*). Dimethyl-fumarát prokazatelně u pacientů vyvolává up-regulaci Nrf2-dependentních antioxidačních genů (např. NAD(P)H dehydrogenáza, chinon 1; [NQO1]).

Farmakodynamické účinky

Účinky na imunitní systém
Dimethyl-fumarát prokázal v předklinických i klinických studiích protizánětlivé a imunomodulační účinky. Dimethyl-fumarát a monomethyl-fumarát, což je primární metabolit dimethyl-fumarátu, významně potlačovaly aktivaci imunitních buněk a následné uvolňování proinflamatorních cytokinů při odpovědi na zánětlivé podněty v předklinických modelech. V rámci klinických studií s pacienty s psoriázou ovlivňoval dimethyl-fumarát fenotypy lymfocytů pomocí down-regulace proinflamatorních skupin cytokinů (Th1, Th17) a modulaci směrem k antiinflamatorním cytokinům (Th2). Dimethyl-fumarát má prokazatelně terapeutický účinek v mnohočetných modelech inflamatorního a neuroinflamatorního poškození. Ve studiích fáze III (studie DEFINE, CONFIRM a ENDORSE) došlo u pacientů s roztroušenou sklerózou při léčbě dimethyl-fumarátem ke snížení počtu lymfocytů v průměru přibližně o 30 % oproti výchozí hodnotě během prvního roku podávání s následným dosažením ustáleného stavu. V těchto studiích byli pacienti, kteří ukončili léčbu dimethyl-fumarátem s počtem lymfocytů pod dolní hranicí normálních hodnot (LLN, $0{,}9 \times 10^9$/l), sledováni z hlediska obnovení počtu lymfocytů na LLN.

Obrázek 1 znázorňuje podíl pacientů, u kterých se na základě Kaplanovy-Meierovy metody odhaduje, že dosáhnou LLN bez prolongované těžké lymfopenie. Výchozí hodnota zotavení (*recovery baseline*, RBL) byla definována jako poslední ALC při léčbě před jejím ukončením. Odhadované podíly pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou lymfopenií při RBL, zotavujících se na úroveň LLN (ALC $\geq 0{,}9 \times 10^9$/l) ve 12. týdnu a v 24. týdnu, jsou znázorněny v tabulkách 1, 2 a 3 s 95% bodovými intervaly spolehlivosti (IS). Směrodatná odchylka odhadu funkce přežití dle Kaplanovy-Meierovy metody je stanovena na základě kalkulace pomocí Greenwoodova vzorce.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova metoda; podíl pacientů zotavujících se na LLN ≥ 910 buněk/mm^3 ($0{,}9 \times 10^9$/l) z výchozí hodnoty zotavení (RBL)



Počet pacientů v riziku			
RBL: ALC < 500 buněk/mm³	18	6	4
RBL: ALC ≥ 500 to < 800 buněk/mm³	124	33	17
RBL: ALC ≥ 800 to < 910 buněk/mm³	86	12	4

Poznámka: 500 buněk/mm^3, 800 buněk/mm^3, 910 buněk/mm^3 odpovídá 0,5 × 10^9/l, 0,8 × 10^9/l a 0,9 × 10^9/l, v uvedeném pořadí.

Tabulka 1: Kaplanova-Meierova metoda; odhadovaný podíl pacientů s lehkou lymfopenií při výchozí hodnotě zotavení (RBL), kteří dosáhnou LLN, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií

Počet pacientů v riziku s lehkou lymfopenií[a]	**Výchozí hodnota n = 86**	**12. týden n = 12**	**24. týden n = 4**
Podíl pacientů, kteří dosáhli LLN (95% IS)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

[a] Pacienti s ALC < 0,9 × 10^9/l a ≥ 0,8 × 10^9/l při RBL, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií.

Tabulka 2: Kaplanova-Meierova metoda; odhadovaný podíl pacientů se středně těžkou lymfopenií při výchozí hodnotě zotavení (RBL), kteří dosáhnou LLN, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií

Počet pacientů v riziku se středně těžkou lymfopenií[a]	**Výchozí hodnota n = 124**	**12. týden n = 33**	**24. týden n = 17**
Podíl pacientů, kteří dosáhli LLN (95 % IS)		0,57 (0,46; 0.67)	0,70 (0,60; 0,80)

[a] Pacienti s ALC < 0,8 × 10^9/l a ≥ 0,5 × 10^9/l při RBL, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií.

Tabulka 3: Kaplanova-Meierova metoda; odhadovaný podíl pacientů s těžkou lymfopenií při výchozí hodnotě zotavení (RBL), kteří dosáhnou LLN, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií

Počet pacientů v riziku s těžkou lymfopenií[a]	**Výchozí hodnota n = 18**	**12. týden n = 6**	**24. týden n = 4**
Podíl pacientů, kteří dosáhli LLN (95% IS)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

[a] Pacienti s ALC < 0,5 × 10^9/l při RBL, nezahrnující pacienty s prolongovanou těžkou lymfopenií.

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy (RR RS) byly provedeny dvě 2leté, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie (studie DEFINE se 1 234 pacienty a studie CONFIRM se 1 417 pacienty). Do studií nebyli zařazeni pacienti s progresivními formami MS.

Účinnost (viz tabulka 4) a bezpečnost byly prokázány u pacientů se skóre v rozsahu od 0 do 5 na Kurtzkeho rozšířené škále míry postižení (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS), u kterých došlo alespoň k 1 relapsu během období jednoho roku před randomizací nebo u těch, kteří měli v průběhu 6 týdnů před randomizací výsledek vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MRI) potvrzující nejméně jednu gadolinium-enhancující lézi (Gd+). Ve studii CONFIRM se zaslepeným hodnotitelem (tzn. lékař/zkoušející hodnotící odpověď na léčbu ve studii neví, jaká léčba byla použita) byl použit jako referenční komparátor glatiramer-acetát.

U studie DEFINE byly mediány pro základní charakteristiku pacienta následující: věk 39 let, délka nemoci 7,0 let a EDSS skóre 2,0. Kromě toho 16 % pacientů mělo skóre EDSS > 3,5, 28 % mělo ≥ 2 relapsy v předchozím roce a 42 % bylo předléčeno jiným schváleným typem léčby MS. V MRI kohortě mělo 36 % pacientů, kteří byli zařazeni do studie, na počátku Gd+ léze (průměrný počet Gd+ lézí byl 1,4).

U studie CONFIRM byly mediány pro základní charakteristiku pacienta následující: věk 37 let, délka nemoci 6,0 let, EDSS skóre 2,5. Kromě toho 17 % pacientů mělo skóre EDSS > 3,5, 32 % mělo ≥ 2 relapsy v předchozím roce a 30 % bylo předléčeno jiným schváleným typem léčby MS. V MRI kohortě mělo 45 % pacientů, kteří byli zařazeni do studie, na počátku Gd+ léze (průměrný počet Gd+ lézí 2,4).

Ve srovnání s placebem měli pacienti léčení dimethyl-fumarátem klinicky a statisticky významné zlepšení primárního cílového parametru ve studii DEFINE, což byl poměr pacientů s relapsem po dvou letech léčby. Ke zlepšení došlo i u primárního cílového parametru studie CONFIRM, kterým byla hodnota roční frekvence relapsů (*annualised relapse rate*, ARR) po dvou letech léčby.

Tabulka 4: Klinické a MRI cílové parametry ve studiích DEFINE a CONFIRM

	Studie DEFINE		**Studie CONFIRM**		
	Placebo	**Dimethyl-fumarát 240 mg dvakrát denně**	**Placebo**	**Dimethyl-fumarát 240 mg dvakrát denně**	**Glatiramer-acetát**
Klinické cílové parametry[a]					
Počet pacientů	408	410	363	359	350
Roční výskyt relapsů	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Poměr výskytu (95% IS)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Počet relabujících	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Poměr rizik (HR) (95% IS)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Podíl pacientů s prokázanou progresí postižení v průběhu 12 týdnů	0,271	0,164**	0,169	0,128[#]	0,156[#]

Poměr rizik (HR) (95% IS)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Podíl pacientů s prokázanou progresí postižení v průběhu 24 týdnů	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Poměr rizik (HR) (95% IS)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRI cílové parametry[b]					
Počet pacientů	165	152	144	147	161
Průměrný (medián) počet nových nebo nově se zvětšujících T2 lézí v průběhu 2 let	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Průměrný poměr lézí (95% IS)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Průměrný (medián) počet Gd lézí po 2 letech	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Poměr šancí (OR) (95% IS)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Průměrný (medián) počet nových T1 hypointenzních lézí v průběhu 2 let	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Průměrný poměr lézí (95% IS)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

[a]Všechny analýzy klinických cílových parametrů byly intent-to-treat (analýza podle původního léčebného záměru); [b]MRI analýza použila MRI kohortu
*p-hodnota < 0,05; **p-hodnota < 0,01; ***p-hodnota < 0,0001; # statisticky nevýznamné

Do otevřené nekontrolované prodloužené studie (ENDORSE) trvající 8 let bylo zařazeno 1 736 vhodných pacientů s RR RS z pivotních studií (DEFINE a CONFIRM). Primárním cílem studie bylo posoudit dlouhodobou bezpečnost dimethyl-fumarátu u pacientů s RR RS. Z 1 736 pacientů byla přibližně polovina (909, 52 %) léčena po dobu 6 let nebo déle. 501 pacientů bylo nepřetržitě léčeno dimethyl-fumarátem v dávce 240 mg dvakrát denně ve všech 3 studiích a 249 pacientů, kteří byli dříve léčeni placebem ve studiích DEFINE a CONFIRM, bylo léčeno dávkou 240 mg dvakrát denně ve studii ENDORSE. Pacienti, kterým byla podávána léčba dvakrát denně nepřetržitě, byli léčeni po dobu až 12 let.

Během studie ENDORSE nedošlo u více než poloviny všech pacientů léčených dimethyl-fumarátem v dávce 240 mg dvakrát denně k relapsu. U pacientů nepřetržitě léčených dvakrát denně ve všech 3 studiích byla upravená hodnota ARR 0,187 (95% IS: 0,156; 0,224) ve studiích DEFINE a CONFIRM a 0,141 (95% IS: 0,119; 0,167) ve studii ENDORSE. U pacientů, kteří byli předtím léčeni placebem, se upravená hodnota ARR snížila z 0,330 (95% IS: 0,266; 0,408) ve studiích DEFINE a CONFIRM na 0,149 (95% IS: 0,116; 0,190) ve studii ENDORSE.

Ve studii ENDORSE se u většiny pacientů (> 75 %) nepotvrdila progrese postižení (měřeno jako 6měsíční trvalá progrese postižení). Souhrnné výsledky ze tří studií prokázaly, že pacienti léčení dimethyl-fumarátem měli konzistentní a nízkou míru prokázané progrese postižení s mírným zvýšením průměrného skóre EDSS ve studii ENDORSE. Vyhodnocení MRI (až do 6. roku, včetně 752 pacientů, kteří byli předtím zahrnuti do kohorty MRI studií DEFINE a CONFIRM), ukázala, že většina pacientů (přibližně 90 %) neměla žádné Gd-enhancující léze. Během 6 let zůstal roční upravený průměrný počet nových nebo nově se zvětšujících T2 lézí a nových T1 lézí nízký.

Účinnost u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění
Ve studiích DEFINE a CONFIRM, v podskupině pacientů s vysokou aktivitou onemocnění byly pozorovány konzistentní účinky léčby na výskyt relapsů, zatímco účinnost na tříměsíční snížení progrese onemocnění nebyla jasně stanovena. S ohledem na design studií byla vysoká aktivita onemocnění definována následovně:

- pacienti se dvěma nebo více relapsy za rok, a s jednou či více Gd-enhancujícími lézemi na MRI mozku (n=42 ve studii DEFINE; n=51 ve studii CONFIRM) nebo,
- pacienti, kteří nereagovali na předchozí léčbu (po dobu alespoň jednoho roku) interferonem beta a měli alespoň jeden relaps v předchozím roce během léčby, a alespoň 9 T2-hyperintenzních lézí na MRI mozku nebo alespoň 1 Gd-enhancující lézi, nebo pacienti s nezměněnou či zvýšenou frekvencí výskytu relapsů v předchozím roce ve srovnání s obdobím před dvěma lety (n=177 ve studii DEFINE; n=141 ve studii CONFIRM).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost dimethyl-fumarátu u pediatrických pacientů s RR RS byly hodnoceny v randomizované, otevřené, aktivně kontrolované (interferon beta-1a) studii s paralelními skupinami u pacientů s RR RS ve věku od 10 let do méně než 18 let. Sto padesát pacientů bylo randomizováno do skupiny užívající dimethyl-fumarát (240 mg perorálně dvakrát denně) nebo interferon beta-1a (30 µg i.m. jednou týdně) po dobu 96 týdnů. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů bez nových nebo nově se zvětšujících T2-hyperintenzních lézí na MRI mozku v 96. týdnu. Hlavním sekundárním cílovým parametrem byl počet nových nebo nově se zvětšujících T2-hyperintenzních lézí na MRI mozku v 96. týdnu. Deskriptivní statistiky jsou uvedeny z důvodu absence předem naplánované potvrzující hypotézy pro primární cílový parametr.
Podíl pacientů v populaci s léčebným záměrem (*intent-to-treat population*, ITT) bez nových nebo nově se zvětšujících lézí T2 na MRI v 96. týdnu v porovnání s výchozí hodnotou byl 12,8 % u pacientů léčených dimethyl-fumarátem oproti 2,8 % ve skupině s interferonem beta-1a. Průměrný počet nových nebo nově se zvětšujících lézí T2 v 96. týdnu v porovnání s výchozí hodnotou, upravený podle výchozího počtu lézí T2 a věku (ITT populace bez pacientů, kteří nepodstoupili vyšetření pomocí MRI) byl 12,4 pro dimethyl-fumarát a 32,6 pro interferon beta-1a.

Do konce 96týdenního období otevřené studie byla pravděpodobnost klinického relapsu 34 % ve skupině léčené dimethyl-fumarátem a 48 % ve skupině léčené interferonem beta-1a.

Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů (ve věku od 13 let do méně než 18 let), kterým byl podáván dimethyl-fumarát, byl kvalitativně konzistentní s bezpečnostním profilem dříve pozorovaným u dospělých pacientů (viz bod 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při perorálním podání dimethyl-fumarátu dochází k jeho rychlé presystemické hydrolýze esterázami a je přeměněn na primární metabolit, monomethyl-fumarát, jenž je také aktivní. Množství dimethyl-fumarátu v plazmě po perorálním podání dimethyl-fumarátu nelze stanovit. Proto se všechny farmakokinetické analýzy týkající se dimethyl-fumarátu prováděly s plazmatickými koncentracemi monomethyl-fumarátu. Farmakokinetické údaje byly získány u pacientů s roztroušenou sklerózou a u zdravých dobrovolníků.

Absorpce

Hodnota T_{max} u monomethyl-fumarátu je 2 až 2,5 hodiny. Protože enterosolventní tvrdé tobolky dimethyl-fumarátu obsahují granulát, který je chráněný enterosolventním potahem, absorpce přípravku začíná až ve chvíli, kdy opouští žaludek (obvykle méně než 1 hodina po podání). Po užití 240 mg dvakrát denně spolu s potravou byl medián nejvyšší koncentrace (C_{max}) 1,72 mg/l a celková expozice vyjádřená jako plocha pod křivkou (AUC) u pacientů s roztroušenou sklerózou byla 8,02 h.mg/l. Všeobecně platí, že hodnoty C_{max} a AUC se zvyšovaly přibližně proporčně podle dávkování přípravku ve studiích se stoupající použitou dávkou (120 mg až 360 mg). Pacientům s roztroušenou sklerózou byly podány dvě dávky odpovídající 240 mg s odstupem 4 hodin jako součást dávkování třikrát denně. To vedlo k minimálnímu vzestupu expozice způsobující zvýšenou hodnotu mediánu C_{max} o 12 % ve srovnání s dávkováním dvakrát denně (1,72 mg/l dvakrát denně ve srovnání s 1,93 mg/l třikrát denně) bez jakýchkoli bezpečnostních rizik.

Potrava nemá žádný klinicky signifikantní vliv na expozici dimethyl-fumarátu. Dimethyl-fumarát se však doporučuje užívat s jídlem, neboť tím se zlepšuje tolerance z hlediska zrudnutí (návalů horka) nebo gastrointestinálních nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Distribuce

Distribuční objem po perorálním podání dimethyl-fumarátu v dávce 240 mg se pohybuje mezi 60 l a 90 l. Monomethyl-fumarát se obvykle váže na lidské plazmatické proteiny v rozsahu 27 % až 40 %.

Biotransformace

U člověka dochází k rozsáhlé metabolizaci dimethyl-fumarátu a pouze méně než 0,1 % podaného množství se vylučuje v nezměněné formě močí. Zpočátku dochází k metabolickému zpracování esterázami, které se hojně vyskytují v gastrointestinálním traktu, krvi a tkáních; pak teprve se látka dostává do krevního oběhu. Další metabolické kroky probíhají v rámci cyklu kyseliny trikarboxylové bez zapojení systému cytochromu P450 (CYP). Studie s jednou dávkou 240 mg $_{14}C$-dimethyl-fumarátu pomohla určit glukózu jako hlavní metabolit v lidské plazmě. Mezi další cirkulující metabolity patřila kyselina fumarová, kyselina citronová a monomethyl-fumarát. Metabolismus kyseliny fumarové postupuje přes cyklus kyseliny trikarboxylové a jako hlavní cesta vylučování se uplatňuje vydechování CO_2.

Eliminace

Primární cestou eliminace dimethyl-fumarátu, zodpovědnou za vyloučení 60 % podané dávky, je exhalace CO_2. Sekundárními cestami vylučování jsou ledviny a stolice. Ty odpovídají za 15,5 %, respektive 0,9 % dávky.

Terminální poločas monomethyl-fumarátu je krátký (přibližně 1 hodina) a u většiny pacientů 24 hodin po podání není přítomno žádné množství monomethyl-fumarátu. K akumulaci dimethyl-fumarátu nebo monomethyl-fumarátu nedochází ani při aplikaci většího množství dávek podle terapeutického plánu.

Linearita

Expozice dimethyl-fumarátu se zvyšuje přibližně proporčně vzhledem k podané dávce při jednorázové i opakované aplikaci ve studovaném dávkovacím rozpětí 120 mg až 360 mg.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Na základě výsledků analýzy rozptylu (ANOVA) lze uvést, že tělesná hmotnost je základní proměnná ve vztahu k expozici (zjištěné podle C_{max} a AUC) u pacientů s RR RS, avšak neovlivňuje parametry bezpečnosti a účinnosti sledované v klinických studiích.

Pohlaví a věk neměly žádný klinický význam na farmakokinetiku dimethyl-fumarátu. Farmakokinetika nebyla hodnocena u pacientů ve věku od 65 let.

Porucha funkce ledvin

Vylučování ledvinami je sekundární cesta eliminace dimethyl-fumarátu, pomocí které se zpracovává méně než 16 % podané dávky. Z toho důvodu nebyly provedeny studie hodnotící farmakokinetiku přípravku u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že dimethyl-fumarát i monomethyl-fumarát se metabolizují působením esteráz bez zapojení systému CYP450, nebyly provedeny studie hodnotící farmakokinetiku přípravku u pacientů s poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil dimethyl-fumarátu v dávce 240 mg dvakrát denně byl hodnocen v malé, otevřené, nekontrolované studii prováděné u pacientů ve věku 13 až 17 let s RR RS (n = 21). Farmakokinetika dimethyl-fumarátu u těchto dospívajících pacientů vykazovala obdobné vlastnosti jako farmakokinetika, která byla dříve pozorována u dospělých pacientů (C_{max}: 2,00 ± 1,29 mg/l; $AUC_{0\text{-}12hod.}$: 3,62 ± 1,16 h.mg/l, což odpovídá celkové denní hodnotě AUC 7,24 h.mg/l).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky popsané v částech Toxikologie a Reprodukční toxicita v následujícím textu nebyly zjištěny v klinických studiích, avšak objevily se u zvířat při stejných hladinách expozice, která odpovídá klinické expozici.

Genotoxicita

V Amesově testu a testu chromozomálních aberací u savčích buněk *in vitro* nebyl prokázán negativní účinek dimethyl-fumarátu a monomethyl-fumarátu. Dimethyl-fumarát nevykazoval žádný účinek v *in vivo* testu tvorby mikrojader u potkanů.

Kancerogenita

Studie kancerogenity byly prováděny u myší a potkanů při podávání dimethyl-fumarátu po dobu 2 let. Dimethyl-fumarát byl aplikován perorálně v dávkách 25, 75, 200 a 400 mg/kg/den u myší a v dávkách 25, 50, 100 a 150 mg/kg/den u potkanů.
U myší se zvýšil výskyt renálního tubulárního karcinomu při dávce 75 mg/kg/den, což odpovídá expozici (AUC) při doporučené dávce u člověka. U potkanů se zvýšil výskyt renálního tubulárního karcinomu a testikulárního adenomu z Leydigových buněk při dávce 100 mg/kg/den, což odpovídá přibližně 2krát vyšší expozici než v případě doporučené dávky u člověka. Není známo, jaký význam mají tato zjištění z hlediska rizika přípravku pro člověka.

Výskyt papilomu ze skvamózních buněk a karcinomu nežlaznatého žaludku (předžaludku) se u myší zvýšil při expozici ekvivalentní doporučené dávce u člověka. U potkanů se výskyt těchto nádorů zvýšil při expozici nižší, než odpovídá doporučené dávce pro člověka (na základě AUC). Předžaludky u hlodavců nejsou podobné žádné anatomické struktuře u člověka.

Toxikologie

U hlodavců, králíků a opic byly prováděny předklinické studie se suspenzí dimethyl-fumarátu (dimethyl-fumarát v 0,8% hydroxypropyl-methyl-celulóze) podávané perorální sondou. Studie chronické toxicity u psů byla založena na perorálním podávání tobolek obsahujících dimethyl-fumarát.

Po opakovaném perorálním podávání dimethyl-fumarátu u myší, potkanů, psů a opic byly zjištěny změny na ledvinách. U všech druhů zvířat byla zjištěna epiteliální regenerace v oblasti ledvinných tubulů, což naznačuje přítomnost poranění. V průběhu celoživotního podávání přípravku u potkanů (2letá studie) byla pozorována renální tubulární hyperplazie. U psů, kterým byly podávány denní perorální dávky dimethyl-fumarátu po dobu 11 měsíců, se vypočtená hladina dávky, při které byla pozorována kortikální atrofie, rovnala trojnásobku doporučené dávky na základě AUC. U opic, kterým byly podávány denní perorální dávky dimethyl-fumarátu po dobu 12 měsíců, byla pozorována nekróza jednotlivých buněk při dávce rovnající se dvojnásobku doporučené dávky na základě AUC. Intersticiální fibróza a kortikální atrofie byly pozorovány při dávce odpovídající šestinásobku doporučené dávky na základě AUC. Klinický význam těchto pozorování není znám.

U potkanů a psů byla sledována degenerace semenného epitelu ve varlatech. Poruchy se objevily u potkanů při podání přibližné doporučené dávky, u psů se pak jednalo o dávku trojnásobnou oproti doporučené (na základě AUC). Klinický význam těchto pozorování pro člověka není znám.

Při studiích trvajících 3 měsíce nebo déle se v předžaludku myší a potkanů objevily hyperplazie a hyperkeratóza skvamózního epitelu, zánětlivé změny a papilom či karcinom ze skvamózních buněk. Předžaludky u myší a potkanů nejsou podobné žádné anatomické struktuře u člověka.

Reprodukční a vývojová toxicita

Perorální aplikace dimethyl-fumarátu samcům potkanů v dávkách 75, 250 a 375 mg/kg/den před a v průběhu páření neměla žádný dopad na fertilitu ani u nejvyšší testované dávky (nejméně dvojnásobná dávka oproti doporučené na základě AUC). Při perorálním podávání dimethyl-fumarátu samicím potkanů v dávkách 25, 100 a 250 mg/kg/den před a v průběhu páření a pak dále až do 7. dne březosti došlo k snížení počtu estrů na 14denní období a zvýšení počtu samic s prodlouženým diestrem u nejvyšší podávané dávky (11násobně vyšší dávka oproti doporučené na základě AUC). Tyto změny však neovlivnily fertilitu potkanů ani počet životaschopných plodů.
Dimethyl-fumarát dokáže prokazatelně přecházet placentární membránou do fetální krve u potkanů a králíků. Poměr koncentrace ve fetální a mateřské plazmě je pak 0,48 až 0,64 resp. 0,1. Při podávání dimethyl-fumarátu v jakékoli dávce nebyly u potkanů ani králíků pozorovány žádné malformace. Perorální aplikace dimethyl-fumarátu březím potkanům v dávkách 25, 100 a 250 mg/kg/den v období organogeneze způsobila maternální nežádoucí účinky při 4násobné dávce oproti doporučené na základě AUC a nízkou hmotnost plodů a opožděnou osifikaci (metatarzy a články prstů zadních končetin) u 11násobné dávky oproti doporučené dávce na základě AUC. Nízká hmotnost plodů a opožděná osifikace byly považovány za sekundární změny vyvolané maternální toxicitou (snížená tělesná hmotnost a nižší příjem krmiva).

Při perorální aplikaci dimethyl-fumarátu březím ramlicím (králičím samicím) během organogeneze v dávkách 25, 75 a 150 mg/kg/den nedošlo k žádným nežádoucím účinkům na embryofetální vývoj. Při 7násobné dávce oproti doporučené na základě AUC došlo ke snížení tělesné hmotnosti samic a při 16násobné dávce oproti doporučené podle AUC se objevil zvýšený počet abortů.

Pokud byl dimethyl-fumarát podáván perorálně březím a laktujícím potkanům v dávkách 25, 100 a 250 mg/kg/den, došlo ke snížení tělesné hmotnosti F1 potomstva a opožděnému pohlavnímu dozrávání F1 samců při 11násobné dávce oproti doporučené podle AUC. Nebyl prokázán žádný vliv na fertilitu F1 potomstva. Nižší tělesná hmotnost potomstva vznikla sekundárně následkem maternální toxicity.

Toxicita u mláďat

Dvě studie toxicity u juvenilních potkanů s denním perorálním podáváním dimethyl-fumarátu od 28. postnatálního dne (*postanatal day*, PND) do 90.-93. PND (odpovídající přibližně věku 3 roky a více u člověka) odhalily podobnou toxicitu pro cílové orgány v ledvinách a předžaludku jako u dospělých zvířat. V první studii neovlivnil dimethyl-fumarát vývoj, neurobehaviorální příznaky ani fertilitu samců a samic až do nejvyšší dávky 140 mg/kg/den (přibližně 4,6násobek doporučené dávky pro člověka na základě omezených údajů AUC u pediatrických pacientů). Podobně nebyly pozorovány žádné účinky na samčí reprodukční orgány a přídatné pohlavní žlázy až do nejvyšší dávky dimethyl-fumarátu 375 mg/kg/den ve druhé studii u samců juvenilních potkanů (přibližně 15násobek domnělé AUC při doporučené pediatrické dávce). U samců juvenilních potkanů však byly evidentní snížený obsah minerálů v kostech a snížená hustota ve stehenní kosti a bederních obratlích. Změny v hustotě kostí byly též zaznamenány u juvenilních potkanů po perorálním podání diroximel-fumarátu, dalšího esteru kyseliny fumarové, který je v podmínkách *in v*ivo metabolizován na stejný aktivní metabolit monomethyl-fumarát. Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (*no observable adverse effect level*, NOAEL) denzitometrických změn u juvenilních potkanů odpovídá přibližně 1,5násobku předpokládané AUC při doporučené pediatrické dávce. Souvislost účinků na kosti s nižší tělesnou hmotností je možná, ale nelze vyloučit zapojení přímého účinku. Nálezy v kostech mají pro dospělé pacienty omezený význam. Význam pro pediatrické pacienty není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky
Sodná sůl kroskarmelózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-stearyl-fumarát
Kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu 1:1
Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1 disperze 30%
Mastek
Triethyl-citrát
Polysorbát 80
Glycerol-monostearát

Tobolka
Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Brilantní modř FCF (E 133)

Potiskový inkoust
Šelak
Černý oxid železitý (E 172)
Propylenglykol (E 1520)
Koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

120mg enterosolventní tvrdé tobolky
14 nebo 56 tobolek v Al//PVC/PVDC blistrech.
14 x 1 tobolka v perforovaných jednodávkových Al//PVC/PVDC blistrech

240mg enterosolventní tvrdé tobolky
14, 56, 168 nebo 196 tobolek v Al//PVC/PVDC blistrech.
56 x 1 tobolka v perforovaných jednodávkových Al//PVC/PVDC blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1810/001
EU/1/24/1810/002
EU/1/24/1810/003
EU/1/24/1810/004
EU/1/24/1810/005
EU/1/24/1810/006
EU/1/24/1810/007
EU/1/24/1810/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański
Polsko

nebo

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Oddział Produkcyjny w Nowej Dębie
ul. Metalowca 2
39-460 Nowa Dęba
Polsko

nebo

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona
Španělsko

nebo

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti

farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky

dimethyl-fumarát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 120 mg dimethyl-fumarátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 enterosolventních tvrdých tobolek

56 enterosolventních tvrdých tobolek

14 x 1 enterosolventní tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 ºC.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1810/001	14 enterosolventních tvrdých tobolek
EU/1/24/1810/002	14 x 1 enterosolventní tvrdá tobolka
EU/1/24/1810/003	56 enterosolventních tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

dimethyl fumarate neuraxpharm 120 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky

dimethyl-fumarát

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 240 mg dimethyl-fumarátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 enterosolventních tvrdých tobolek

56 enterosolventních tvrdých tobolek

168 enterosolventních tvrdých tobolek

196 enterosolventních tvrdých tobolek

56 x 1 enterosolventní tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 ºC.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1810/004	14 enterosolventních tvrdých tobolek
EU/1/24/1810/005	56 enterosolventních tvrdých tobolek
EU/1/24/1810/006	56 x 1 enterosolventní tvrdá tobolka
EU/1/24/1810/007	168 enterosolventních tvrdých tobolek
EU/1/24/1810/008	196 enterosolventních tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

dimethyl fumarate neuraxpharm 240 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NAME OF THE MEDICINAL NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky

dimethyl-fumarát

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NAME OF THE MEDICINAL NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky

dimethyl-fumarát

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Dimethyl fumarate Neuraxpharm 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky

dimethyl-fumarát

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm užívat
3. Jak se přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm a k čemu se používá

Co je přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm
Dimethyl fumarate Neuraxpharm je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku **dimethyl-fumarát**.

K čemu se přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm používá

Přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm se používá k léčbě relabující-remitující roztroušené sklerózy (RS) u pacientů ve věku od 13 let.
Roztroušená skleróza je dlouhodobé onemocnění, které postihuje centrální nervový systém, který je tvořen mozkem a míchou. Pro relabující-remitující roztroušenou sklerózu jsou charakteristické opakující se ataky (relapsy) příznaků postižení nervového systému. Příznaky se u jednotlivých pacientů liší, ale obvykle zahrnují potíže při chůzi, pocit ztráty rovnováhy a potíže se zrakem (např. rozmazané nebo dvojité vidění). Tyto příznaky mohou po odeznění relapsu (v období remise) zcela vymizet, ale některé obtíže mohou přetrvávat.

Jak přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm působí
Zdá se, že Dimethyl fumarate Neuraxpharm působí tak, že brání imunitnímu systému těla v poškozování mozku a míchy. To také může oddálit další zhoršování Vašeho onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm užívat

Neužívejte přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm:
- **jestliže jste alergický(á) na dimethyl-fumarát** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže u Vás existuje podezření, že máte vzácnou infekci mozku zvanou progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), nebo jestliže u Vás byla PML potvrzena.**

Upozornění a opatření
Dimethyl fumarate Neuraxpharm může mít vliv na **počet bílých krvinek, ledviny** a **játra.** Než začnete přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm užívat, lékař Vám nechá provést krevní testy a zkontroluje množství bílých krvinek. Zkontroluje také, zda Vám správně fungují ledviny a játra. Tyto kontroly bude lékař provádět opakovaně během léčby. Pokud u Vás během léčby poklesne počet bílých krvinek, může lékař zvážit provedení dalších testů nebo léčbu přerušit.

Než začnete přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm užívat, **informujte svého lékaře**, pokud máte:
- závažné onemocnění **ledvin,**
- závažné onemocnění **jater,**
- onemocnění **žaludku** či **střev,**
- závažné **infekční onemocnění** (jako je zápal plic).

Při léčbě dimethyl-fumarátem se může objevit pásový opar (herpes zoster). V některých případech došlo k závažným komplikacím. Ihned **informujte svého lékaře**, pokud máte podezření na jakékoliv příznaky pásového oparu.

Máte-li pocit, že se u Vás RS zhoršuje (např. slabost nebo změny vidění) nebo zaznamenáte-li jakékoli nové příznaky, ihned se obraťte na svého lékaře, protože se může jednat o příznaky vzácné infekce mozku zvané progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). PML je závažné onemocnění, které může vést k závažnému zdravotnímu postižení nebo k úmrtí.

Vzácné, ale závažné onemocnění ledvin s názvem Fanconiho syndrom bylo hlášené při podávání přípravku obsahujícího dimethyl-fumarát v kombinaci s jinými estery kyseliny fumarové, který se používá k léčbě lupénky (kožní onemocnění). Pokud si všimnete, že více močíte, máte častěji žízeň a pijete více než obvykle, máte pocit svalové slabosti nebo si zlomíte kost, případně pociťujete jinou bolest, co nejdříve se obraťte na svého lékaře, aby Vás podrobněji vyšetřil.

Děti a dospívající
Nepodávejte tento přípravek dětem mladším 10 let, protože pro tuto věkovou skupinu nejsou dostupné žádné údaje.

Další léčivé přípravky a přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zejména:
- přípravky, které obsahují **estery kyseliny fumarové** (fumaráty), používané k léčbě lupénky.
- **přípravky ovlivňující imunitní systém** včetně **chemoterapie, imunosupresiv** nebo **jiných přípravků používaných při léčbě RS**.
- **přípravky ovlivňující ledviny včetně** některých **antibiotik** (používaných k léčbě infekcí), **diuretik** (přípravků zvyšujících tvorbu a vylučování moči)**, určitých typů přípravků k léčbě bolesti** (jako je například ibuprofen a podobné protizánětlivé přípravky koupené bez lékařského předpisu) a přípravků obsahujících **lithium.**
- užívání přípravku Dimethyl fumarate Neuraxpharm s určitými typy vakcín (*živé vakcíny)* může způsobit vznik infekce, a proto je třeba se takovému očkování vyhnout. Lékař Vám poradí, zda mají být podány jiné typy vakcín (*neživé vakcíny*).

Dimethyl fumarate Neuraxpharm s alkoholem

Je třeba se vyvarovat konzumace většího množství (více než 50 ml) silných alkoholických nápojů (s obsahem alkoholu nad 30 %) během jedné hodiny od podání přípravku Dimethyl fumarate Neuraxpharm, protože alkohol může ovlivnit účinek tohoto léku. To může způsobit zánět žaludku (gastritidu) zejména u osob ke gastritidě náchylných.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství
K dispozici jsou pouze omezené informace o účincích tohoto přípravku na nenarozené dítě, pokud se užívá během těhotenství. Pokud jste těhotná, neužívejte přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm, pokud si o tom nepromluvíte se svým lékařem a pokud lékař nevyhodnotí, že tento přípravek je pro Vás zcela nezbytný.

Kojení
Není známo, zda se léčivá látka přípravku Dimethyl fumarate Neuraxpharm vylučuje do lidského mateřského mléka. Lékař Vám poradí, zda máte kojení přerušit či přestat užívat přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm. Je nutno zvážit přínosy kojení pro dítě a přínosy léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Neočekává se, že by měl přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Dimethyl fumarate Neuraxpharm obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku".

3. Jak se přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Počáteční dávka: 120 mg dvakrát denně.
Počáteční dávku užívejte prvních 7 dní, poté přejděte na obvyklou dávku.

Obvyklá dávka: 240 mg dvakrát denně.

Přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm se užívá perorálně (podává se ústy).

Každou tobolku spolkněte vcelku a zapijte vodou. Tobolku nedělte, nedrťte, nerozpouštějte, necucejte ani nežvýkejte, protože to může zvýraznit některé nežádoucí účinky.

Užívejte přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm s jídlem – to většinou pomáhá omezit některé velmi časté nežádoucí účinky (uvedené v bodě 4).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Dimethyl fumarate Neuraxpharm, než jste měl(a)
Pokud jste užil(a) příliš mnoho tobolek, **neprodleně to sdělte svému lékaři**. Mohou se u Vás projevit nežádoucí účinky, které jsou podobné nežádoucím účinkům uvedeným v bodě 4 níže.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm
Jestliže jste zapomněl(a) nebo vynechal(a) dávku, **nezdvojnásobujte následující dávku**.

Pokud necháte uplynout alespoň 4 hodiny mezi jednotlivými dávkami, můžete si vzít vynechanou dávku. V opačném případě počkejte do následující plánované dávky.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky
Přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm může snižovat počty lymfocytů (druh bílých krvinek). Snížená hladina bílých krvinek může zvýšit riziko infekce včetně vzácné mozkové infekce známé jako progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). PML může vést k závažnému zdravotnímu postižení nebo k úmrtí. PML se objevuje po 1 až 5 letech léčby. Proto musí Váš lékař pokračovat ve sledování bílých krvinek během léčby a Vy musíte neustále sledovat jakékoli možné příznaky PML, které jsou popsány níže. Riziko PML může být vyšší, pokud jste dříve užíval(a) nějaký přípravek, který oslabuje funkci imunitního systému.

Příznaky PML mohou být podobné jako relaps RS. Příznaky mohou zahrnovat novou nebo zhoršující se slabost na jedné straně těla, nemotornost, změny vidění, myšlení nebo paměti, případně zmatenost či změny osobnosti, nebo řečové či komunikační obtíže trvající déle než několik dní. Budete-li tedy v době léčby dimethyl-fumarátem přesvědčen(a), že se Vám RS zhoršuje, nebo pokud si všimnete jakýchkoliv nových příznaků, je velmi důležité, abyste se co nejdříve poradila(a) se svým lékařem. O své léčbě rovněž informujte svého partnera (partnerku) nebo pečovatele. Mohou se vyskytnout takové příznaky, které si sám (sama) nemusíte uvědomit.

→ Pokud zaznamenáte kterékoli z těchto příznaků, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Závažné alergické reakce
Frekvenci závažných alergických reakcí z dostupných údajů nelze určit (není známa).
Zrudnutí v obličeji či po těle *(nával horka)* je velmi častým nežádoucím účinkem. Nicméně pokud je zrudnutí doprovázeno červenou vyrážkou nebo kopřivkou **a zároveň** zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků:
- otok v oblasti obličeje, rtů, úst nebo jazyka *(angioedém)*,
- sípání, obtíže s dýcháním nebo dušnost *(dyspnoe, hypoxii)*,
- závrať nebo ztrátu vědomí *(hypotenzi)*,

může se jednat o závažnou alergickou reakci *(anafylaxi)*.

→ Přestaňte užívat přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm a ihned kontaktujte svého lékaře.

<u>Další nežádoucí účinky</u>

Velmi časté (mohou postihnout *více než 1 z 10 osob):*
- zrudnutí v obličeji či na těle, pocit tepla, horka, pálení nebo pocit svědění (návaly horka),
- průjem,
- pocit na zvracení (nauzea),
- bolest břicha či křeče v břiše.

→ **Užívání tohoto přípravku s jídlem** pomáhá omezit nežádoucí účinky zmíněné výše

Při užívání přípravku Dimethyl fumarate Neuraxpharm se běžně při testech moči objevují látky zvané ketony, které si tělo přirozeně vytváří.

Promluvte si se svým lékařem o tom, jak zvládat tyto nežádoucí účinky. Lékař Vám může snížit dávku. Dávku nesnižujte, pokud Vám to nedoporučí lékař.

Časté (mohou postihnout až *1 z 10 osob):*
- zánět střevní sliznice *(gastroenteritida),*
- zvracení,
- zažívací potíže *(dyspepsie),*
- zánět žaludeční sliznice *(gastritida),*
- poruchy trávicího traktu,
- pocity pálení,
- návaly, pocity horka,
- svědění kůže (*pruritus*),
- vyrážka,
- růžové nebo červené skvrny na kůži (*erytém*)
- vypadávání vlasů (alopecie).

Nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevním testu či testu moči
- nízký počet bílých krvinek v krvi (*lymfopenie, leukopenie*). Snížený počet bílých krvinek znamená, že Vaše tělo je méně schopné se bránit infekci. Pokud máte závažnou infekci (jako je zápal plic), neprodleně informujte svého lékaře.
- bílkoviny (*albumin*) v moči,
- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi (ALT, AST).

Méně časté (mohou postihnout až *1 ze 100 osob):*
- alergické reakce *(přecitlivělost),*
- snížení počtu krevních destiček.

Vzácné (mohou postihnout až *1 ze 1 000 osob):*
- zánět jater a zvýšení hladin jaterních enzymů (*ALT nebo AST v kombinaci s bilirubinem*).

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)
- pásový opar (herpes zoster) s příznaky, jako jsou puchýřky, pálení, svědění nebo bolestivost kůže, většinou na jedné straně horní části těla nebo v obličeji, a dalšími příznaky, jako je horečka a slabost v raných fázích infekce, následované necitlivostí, svěděním nebo červenými skvrnami a silnou bolestí,
- rýma.

Děti (ve věku od 13 let) a dospívající
Výše uvedené nežádoucí účinky se vztahují také na děti a dospívající.
Některé nežádoucí účinky byly u dětí a dospívajících hlášeny častěji než u dospělých, např. bolest hlavy, bolest břicha či křeče v břiše, zvracení, bolest v krku, kašel a bolestivá menstruace.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte při teplotě do 30 ºC.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP.
Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm obsahuje
Léčivou látkou je dimethyl-fumarát.
Dimethyl fumarate Neuraxpharm 120 mg: jedna tobolka obsahuje 120 mg dimethyl-fumarátu.
Dimethyl fumarate Neuraxpharm 240 mg: jedna tobolka obsahuje 240 mg dimethyl-fumarátu.
Pomocnými látkami jsou: obsah tobolky: sodná sůl kroskarmelózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-stearyl-fumarát, kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu 1:1, kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1 disperze 30%, mastek, triethyl-citrát, polysorbát 80, glycerol-monostearát;
tobolka: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), brilantní modř FCF (E 133);
potiskový inkoust: šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520), koncentrovaný roztok amoniaku.

Jak přípravek Dimethyl fumarate Neuraxpharm vypadá a co obsahuje toto balení

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 120 mg enterosolventní tvrdé tobolky jsou tvrdé želatinové tobolky, o délce 19 mm, s bílým tělem a světle zeleným víčkem, s potiskem „120 mg“ na těle tobolky. Jsou dostupné v baleních obsahujících 14 nebo 56 tobolek, nebo 14 x 1 tobolku v perforovaných jednodávkových blistrech.

Dimethyl fumarate Neuraxpharm 240 mg enterosolventní tvrdé tobolky jsou tvrdé želatinové tobolky o délce 23 mm, světle zelené barvy, s potiskem „240 mg“ na těle tobolky. Jsou dostupné v baleních obsahujících 14, 56, 168 nebo 196 tobolek, nebo 56 x 1 tobolku v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Španělsko
Tel: +34 93 475 96 00
E-mail: medinfo@neuraxpharm.com

Výrobce
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański
Polsko

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Oddział Produkcyjny w Nowej Dębie
ul. Metalowca 2
39-460 Nowa Dęba
Polsko

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona
Španělsko

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Neuraxpharm Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

България
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 475 96 00

Česká republika
Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
Tel: +420 739 232 258

Danmark
Neuraxpharm Sweden AB
Tlf: +46 (0)8 30 91 41
(Sverige)

Deutschland
neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Eesti
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 475 96 00

Ελλάδα
Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España
Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Tel: +34 93 475 96 00

Lietuva
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel:+34 93 475 96 00

Luxembourg/Luxemburg
Neuraxpharm France
Tél/Tel: +32 474 62 24 24

Magyarország
Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +3630 464 6834

Malta
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel.:+34 93 475 96 00

Nederland
Neuraxpharm Netherlands B.V.
Tel.: +31 70 208 5211

Norge
Neuraxpharm Sweden AB
Tlf:+46 (0)8 30 91 41
(Sverige)

Österreich
Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.: + 43 (0) 1 208 07 40

Polska
Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.
Tel.: +48 783 423 453

France
Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
T +34 93 475 96 00

Ireland
Neuraxpharm Ireland Ltd.
Tel: +353 (0)1 428 7777

Ísland
Neuraxpharm Sweden AB
Sími: +46 (0)8 30 91 41
(Svíþjóð)

Italia
Neuraxpharm Italy S.p.A.
Tel: +39 0736 980619

Κύπρος
Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 475 96 00

Portugal
Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +351 910 259 536

România
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 475 96 00

Slovenija
Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
T +34 93 475 96 00

Slovenská republika
Neuraxpharm Slovakia a.s.
Tel: +421 255 425 562

Suomi/Finland
Neuraxpharm Sweden AB
Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41
(Ruotsi/Sverige)

Sverige
Neuraxpharm Sweden AB
Tel: +46 (0)8 30 91 41

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.