

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dimetilfumarat Mylan 120 mg tvrde želučanootporne kapsule
Dimetilfumarat Mylan 240 mg tvrde želučanootporne kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dimetilfumarat Mylan 120 mg tvrde želučanootporne kapsule

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata.

Dimetilfumarat Mylan 240 mg tvrde želučanootporne kapsule

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 240 mg dimetilfumarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda želučanootporna kapsula (želučanootporna kapsula)

Dimetilfumarat Mylan 120 mg tvrde želučanootporne kapsule

Plavozelene i bijele želučanootporne tvrde kapsule, duljine 21,7 mm, s otisnutom oznakom „MYLAN“ iznad oznake „DF 120“, koje sadrže bijele do bjelkaste pelete sa želučanootpornom ovojnicom.

Dimetilfumarat Mylan 240 mg tvrde želučanootporne kapsule

Plavozelene želučanootporne tvrde kapsule, duljine 23,5 mm, s otisnutom oznakom „MYLAN“ iznad oznake „DF 240“, koje sadrže bijele do bjelkaste pelete sa želučanootpornom ovojnicom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dimetilfumarat Mylan je indiciran za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 13 i više godina s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Doziranje

Početna doza je 120 mg dvaput na dan. Nakon 7 dana, dozu je potrebno povisiti na preporučenu dozu održavanja od 240 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.4).

Ako bolesnik propusti dozu, ne smije uzeti dvostruku dozu. Bolesnik smije uzeti propuštenu dozu samo ako je između doza proteklo 4 sata. U suprotnom, bolesnik treba pričekati vrijeme kada prema rasporedu uzima sljedeću dozu.

Privremeno smanjenje doze na 120 mg dvaput na dan može smanjiti pojavu navala crvenila i nuspojave probavnog sustava. Unutar mjesec dana mora se nastaviti s preporučenom dozom održavanja od 240 mg dvaput na dan.

Dimetilfumarat Mylan treba uzeti s hranom (vidjeti dio 5.2). Uzimanje lijeka Dimetilfumarat Mylan s hranom može poboljšati podnošljivost u bolesnika koji imaju navale crvenila ili nuspojave probavnog sustava (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

Posebne populacije

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima dimetilfumarata postojala je ograničena izloženost bolesnika u dobi od 55 godina i više i nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 godina i više kako bi se utvrdilo reagiraju li oni drugačije od mlađih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Prema načinu djelovanja djelatne tvari nema teorijskih razloga za prilagodbu doze u starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Dimetilfumarat nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Na temelju kliničkih farmakoloških ispitivanja, nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez u liječenju bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Doziranje je jednako u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 13 i više godina.

Za djecu u dobi između 10 i 12 godina dostupni su ograničeni podaci. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Sigurnost i djelotvornost dimetilfumarata u djece mlađe od 10 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kapsule se moraju progutati cijele. Kapsulu ili njezin sadržaj ne smije se zdrobiti, razdijeliti, otopiti, sisati ili žvakati, jer želučanootporna ovojnica peleta sprječava iritirajući učinak na probavni sustav.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Suspektna ili potvrđena progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvne/laboratorijske pretrage

Funkcija bubrega

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih dimetilfumaratom primijećene su promjene u laboratorijskim pretragama bubrega (vidjeti dio 4.8). Nisu poznate kliničke implikacije tih promjena. Preporučene su procjene bubrežne funkcije (npr. kreatinin, ureja u krvi i pretraga urina) prije početka liječenja, nakon 3 i 6 mjeseci liječenja, zatim svakih 6 do 12 mjeseci te kako je klinički indicirano.

Funkcija jetre

Liječenje dimetilfumaratom može za posljedicu imati oštećenje jetre izazvano lijekom, uključujući povišenje razina jetrenih enzima (≥ 3 puta iznad gornje granice normale (GGN)) i povišenje razina ukupnog bilirubina ($\geq 2 \times \text{GGN}$). Te promjene mogu nastupiti nakon nekoliko dana, nakon nekoliko tjedana ili nakon duljeg vremena. Nestanak nuspojava opažen je nakon prekida liječenja. Prije započinjanja liječenja te tijekom liječenja preporučuju se procjene razine aminotransferaza u serumu (npr. alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST)) i razine ukupnog bilirubina kako je klinički indicirano.

Limfociti

Bolesnici liječeni dimetilfumaratom mogu razviti limfopeniju (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja dimetilfumaratom mora se napraviti kompletna krvna slika, uključujući limfocite.

Ako se utvrdi da je broj limfocita ispod normalnog raspona, treba se obaviti temeljita procjena mogućih uzroka prije početka liječenja. Dimetilfumarat nije ispitivan u bolesnika s već postojećim niskim brojem limfocita pa je potreban oprez pri liječenju takvih bolesnika. Liječenje se ne smije počinjati u bolesnika s teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$).

Nakon početka terapije, kompletna krvna slika, uključujući limfocite, mora se napraviti svaka 3 mjeseca.

Zbog povećanog rizika od PML-a u bolesnika s limfopenijom, preporučuju se sljedeće dodatne mjere opreza:

- Liječenje je potrebno prekinuti u bolesnika s dugotrajnom teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) koja traje dulje od 6 mjeseci.
- U bolesnika s trajnim umjerenim smanjenjima apsolutnog broja limfocita $\geq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ do $< 0,8 \times 10^9/\text{l}$ dulje od 6 mjeseci potrebno je ponovno procijeniti omjer koristi i rizika liječenja dimetilfumaratom.
- U bolesnika s brojem limfocita nižim od donje granice normalnih vrijednosti definirane referentnim rasponom lokalnog laboratorija preporučuje se redovito praćenje apsolutnog broja limfocita. Treba razmotriti dodatne čimbenike koji bi mogli dodatno povećati pojedinačni rizik od PML-a (vidjeti dio o PML-u u nastavku).

Broj limfocita treba pratiti do oporavka (vidjeti dio 5.1). Nakon oporavka i u nedostatku zamjenskih opcija liječenja, odluku o tome da li ponovno započeti liječenje dimetilfumaratom nakon prekida terapije treba temeljiti na kliničkoj procjeni.

Snimanje magnetskom rezonancijom (MR)

Prije početka liječenja dimetilfumaratom, treba biti na raspolaganju početni nalaz MR snimanja (napravljen obično unutar 3 mjeseca), kao referentni nalaz. Potrebu za daljnjim snimanjima MR-om treba uzeti u obzir u skladu s nacionalnim i lokalnim preporukama. Snimanje MR-om može se smatrati dijelom pojačanog praćenja u bolesnika za koje se smatra da imaju povećan rizik od PML-a. U slučaju kliničke sumnje na PML, treba odmah provesti snimanje MR-om u dijagnostičke svrhe.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

U bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom zabilježen je PML (vidjeti dio 4.8). PML je oportunistička infekcija koju uzrokuje virus John Cunningham (JCV), koja može biti smrtonosna ili imati za posljedicu tešku onesposobljenost.

Do slučajeva PML-a došlo je kod primjene dimetilfumarata i drugih lijekova koji sadrže fumarate u prisutnosti limfopenije (broj limfocita manji od donje granice normalnih vrijednosti). Čini se da dugotrajna umjerena do teška limfopenija povećava rizik od PML-a uz dimetilfumarat, ali rizik se ne može isključiti ni u bolesnika s blagom limfopenijom.

Dodatni čimbenici koji bi mogli pridonijeti povećanju rizika od PML-a u stanju limfopenije su:

- trajanje terapije dimetilfumaratom. Slučajevi PML-a pojavili su se približno nakon 1 do 5 godina liječenja, iako točna poveznica s trajanjem liječenja nije poznata
- značajna smanjenja broja T stanica CD4+ i posebice CD8+ koje su važne za imunosnu obranu (vidjeti dio 4.8)
- prethodne imunosupresivne ili imunomodulirajuće terapije (vidjeti dio u nastavku)

Liječnici moraju procijeniti stanje bolesnika da bi odredili upućuju li simptomi na neurološku disfunkciju i, ako upućuju, jesu li ti simptomi tipični za multiplu sklerozu ili možda upućuju na PML.

Na prvi znak ili simptom koji upućuje na PML potrebno je prekinuti liječenje dimetilfumaratom i napraviti odgovarajuće dijagnostičke procjene, uključujući utvrđivanje prisutnosti DNA-a JCV-a u cerebrospinalnoj tekućini metodom kvantitativne lančane reakcije polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR). Simptomi PML-a mogu biti slični onima kod relapsa MS-a. Tipični simptomi povezani s PML-om su raznovrsni, razvijaju se danima do tjednima, a uključuju progresivnu slabost na jednoj strani tijela ili nespretnost udova, smetnje vida i promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji što dovodi do smetenosti i promjene osobnosti. Liječnici moraju obratiti posebnu pozornost na simptome koji upućuju na PML, a koje bolesnik možda neće primijetiti. Također, bolesnicima je potrebno savjetovati da partnera ili njegovatelja informiraju o svom liječenju jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

PML se može pojaviti samo u prisutnosti infekcije JCV-om. Potrebno je uzeti u obzir da utjecaj limfopenije na točnost testiranja na anti-JCV antitijela u serumu nije ispitan u bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom. Potrebno je imati na umu i da negativan test na anti-JCV antitijela (uz normalan broj limfocita) ne isključuje mogućnost naknadne infekcije JCV-om.

Ako se u bolesnika razvije PML, potrebno je trajno prekinuti liječenje dimetilfumaratom.

Prethodne imunosupresivne ili imunomodulirajuće terapije

Nema provedenih ispitivanja ocjene djelotvornosti i sigurnosti primjene dimetilfumarata prilikom prelaska bolesnika s druge terapije koja modificira tijek bolesti na liječenje dimetilfumaratom. Prethodna imunosupresivna terapija može pridonijeti razvoju PML-a u bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom.

Slučajevi PML-a zabilježeni su u bolesnika koji su prethodno liječeni natalizumabom, za koji je PML utvrđeni rizik. Liječnici moraju imati na umu da slučajevi PML-a do kojih je došlo nakon nedavnog prekida liječenja natalizumabom možda ne uključuju limfopeniju.

Također, do većine potvrđenih slučajeva PML-a povezanih s dimetilfumaratom došlo je u bolesnika koji su prethodno primali imunomodulatornu terapiju.

Kod prelaska bolesnika s druge terapije koja modificira tijek bolesti na dimetilfumarat, treba uzeti u obzir poluvijek i način djelovanja druge terapije kako bi se izbjegao aditivni imunosni učinak uz istovremeno smanjenje rizika od reaktivacije MS-a. Preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku prije početka primjene dimetilfumarata i redovito tijekom liječenja (vidjeti Krvne/laboratorijske pretrage u tekstu iznad).

Teško oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Dimetilfumarat nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre pa je potreban oprez pri liječenju takvih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Teška aktivna bolest probavnog sustava

Dimetilfumarat nije ispitivan u bolesnika s teškom aktivnom bolešću probavnog sustava pa je potreban oprez pri liječenju takvih bolesnika.

Navala crvenila

U kliničkim ispitivanjima kod 34% bolesnika liječenih dimetilfumaratom pojavila se navala crvenila. U većine bolesnika kod kojih se pojavila navala crvenila, ona je bila blaga ili umjerena. Podaci iz ispitivanja u zdravih dobrovoljaca ukazuju na to da je navala crvenila povezana s primjenom dimetilfumarata najvjerojatnije posredovana prostaglandinima. Kratka kura liječenja dozom od 75 mg acetilsalicilatne kiseline bez želučanootporne ovojnice može imati povoljan učinak u bolesnika s nepodnošljivim navalama crvenila (vidjeti dio 4.5). U dva ispitivanja u zdravih dobrovoljaca smanjila se pojava i težina navale crvenila u razdoblju doziranja.

U kliničkim ispitivanjima, 3 od ukupno 2560 bolesnika liječenih dimetilfumaratom imala su ozbiljne simptome navale crvenila, koje su vjerojatno bile reakcije preosjetljivosti ili anafilaktoidne reakcije. Navedene nuspojave nisu bile opasne po život, ali je zbog njih bila potrebna hospitalizacija. Propisivači i bolesnici trebaju obratiti pozornost na tu mogućnost u slučaju pojave teških reakcija navala crvenila (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 4.8).

Anafilaktičke reakcije

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi anafilaksije/anafilaktoidne reakcije nakon primjene dimetilfumarata (vidjeti dio 4.8). Simptomi mogu uključivati dispneju, hipoksiju, hipotenziju, angioedem, osip ili urtikariju. Mehanizam kojim dimetilfumarat izaziva anafilaksiju nije poznat. Te reakcije uglavnom nastaju nakon prve doze, ali se također mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja te biti ozbiljne i opasne po život. Bolesnicima se mora savjetovati da prekinu uzimati dimetilfumarat i potraže hitnu medicinsku pomoć ako osjete znakove ili simptome anafilaksije. Ne smije se ponovno započeti s liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3, incidencija infekcija (60% naspram 58%) i ozbiljnih infekcija (2% naspram 2%) bila je slična u bolesnika liječenih dimetilfumaratom ili placebom. Međutim, zbog imunomodulatornih svojstava dimetilfumarata (vidjeti dio 5.1), ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja dimetilfumaratom i ponovno procijeniti omjer koristi i rizika prije ponovnog uvođenja terapije. Bolesnicima koji primaju dimetilfumarat treba savjetovati da simptome infekcije prijave liječniku. Bolesnici s ozbiljnim infekcijama ne smiju započeti liječenje dimetilfumaratom sve dok infekcija ili infekcije ne budu izliječene.

Nije bilo povećane incidencije ozbiljnih infekcija opaženih u bolesnika s brojem limfocita $< 0,8 \times 10^9/l$ ili $< 0,5 \times 10^9/l$ (vidjeti dio 4.8). Ako se terapija nastavlja u prisutnosti umjerene do teške produljene limfopenije, ne može se isključiti rizik od oportunističke infekcije, uključujući PML (vidjeti dio 4.4, odlomak PML).

Herpes zoster infekcije

Tijekom primjene dimetilfumarata zabilježeni su slučajevi herpes zostera (vidjeti dio 4.8). Većina slučajeva nije bila ozbiljne prirode, ali prijavljeni su i ozbiljni slučajevi, uključujući diseminirani oblik herpes zostera, očni herpes zoster, ušni herpes zoster, herpes zoster infekciju neurološkog sustava, meningoencefalitis uzrokovan herpes zosterom te meningomijelitis uzrokovan herpes zosterom. Ove se nuspojave mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova i simptoma herpes zostera, osobito ako je istodobno prisutna i limfocitopenija. U slučaju pojave herpes zostera, potrebno je primijeniti odgovarajuće liječenje. U

bolesnika s ozbiljnim herpes zoster infekcijama potrebno je razmotriti prekid liječenja dok se infekcija ne razriješi (vidjeti dio 4.8).

Početak liječenja

Liječenje treba započeti postupno kako bi se smanjila učestalost navale crvenila i gastrointestinalnih nuspojava (vidjeti dio 4.2).

Fanconijev sindrom

Prijavljeni su slučajevi Fanconijeva sindroma povezani s primjenom lijeka koji sadrži dimetilfumarat u kombinaciji s drugim esterima fumaratne kiseline. Rano dijagnosticiranje Fanconijeva sindroma i prekid liječenja dimetilfumaratom važni su za sprječavanje nastanka oštećenja funkcije bubrega i osteomalacije, jer je ovaj sindrom obično reverzibilan. Njegovi najvažniji znakovi su: proteinurija, glikozurija (uz normalne razine šećera u krvi), hiperaminoacidurija i fosfaturija (moguće prisutna istodobno s hipofosfatemijom). Progresija može uključivati simptome kao što su poliurija, polidipsija i slabost proksimalnih mišića. U rijetkim slučajevima može se pojaviti hipofosfatemična osteomalacija s nelokaliziranim koštanim bolovima, povišenom razinom alkalne fosfataze u serumu i stres frakturama. Važno je imati na umu da se Fanconijev sindrom može pojaviti i bez povišenih razina kreatinina ili smanjene brzine glomerularne filtracije. U slučaju pojave nejasnih simptoma, potrebno je uzeti u obzir Fanconijev sindrom te provesti odgovarajuće pretrage.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antineoplastične, imunosupresivne ili kortikosteroidne terapije

Dimetilfumarat nije ispitivan u kombinaciji s antineoplastičnim ili imunosupresivnim terapijama pa je stoga potreban oprez tijekom istodobne primjene. U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, istodobno liječenje relapsa kratkotrajnom intravenskom primjenom kortikosteroida nije bilo povezano s klinički relevantnim porastom infekcije.

Cjepiva

Tijekom terapije dimetilfumaratom mogu se razmotriti istodobna cijepljenja neživim cjepivima prema nacionalnom programu cijepljenja. U kliničkom ispitivanju koje je uključilo 71 bolesnika s RRMS-om, bolesnici koji su primali dimetilfumarat u dozi od 240 mg dvaput na dan najmanje 6 mjeseci ($n = 38$) ili nepegilirani interferon najmanje 3 mjeseca ($n = 33$) razvili su usporediv imunosni odgovor (definiran kao povećanje titra poslije cijepljenja za ≥ 2 puta u odnosu na onaj prije cijepljenja) na toksoid tetanusa (anamnestički antigen) i polisaharidno konjugirano cjepivo protiv meningokoka grupe C (novi antigen), dok je imunosni odgovor na različite serotipove nekonjugiranog 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka (antigen neovisan o T-stanicama) varirao u obje terapijske skupine. Pozitivan imunosni odgovor definiran kao povećanje titra protutijela za ≥ 4 puta na ta tri cjepiva postigao je manji broj bolesnika u obje terapijske skupine. Zabilježen je nešto veći broj bolesnika s odgovorom na toksoid tetanusa i pneumokokni polisaharid serotipa 3 u skupini koja je primala nepegilirani interferon.

Nema kliničkih podataka o djelotvornosti i sigurnosti živih atenuiranih cjepiva u bolesnika koji uzimaju dimetilfumarat. Živa cjepiva mogu predstavljati povećan rizik od kliničke infekcije i ne smiju se dati bolesnicima liječenim dimetilfumaratom, osim u iznimnim slučajevima, kada se smatra da je ovaj potencijalni rizik manji od rizika za pojedinca ako ga se ne cijepi.

Ostali derivati fumaratne kiseline

Tijekom liječenja dimetilfumaratom treba izbjegavati istodobnu uporabu drugih derivata fumaratne kiseline (topikalnu ili sistemsku).

Kod ljudi, esteraze ekstenzivno metaboliziraju dimetilfumarat prije nego što dođe u sistemsku cirkulaciju, a daljnji metabolizam se odvija kroz ciklus trikarboksilatne kiseline, bez posredovanja sustava citokroma P450 (CYP). Nisu identificirane potencijalne opasnosti od interakcija u *in vitro* ispitivanjima inhibicije i indukcije CYP-a, ispitivanju P-glikoproteina ili ispitivanjima vezanja dimetilfumarata i monometilfumarata (primarni metabolit dimetilfumarata) na proteine.

Učinci drugih lijekova na dimetilfumarat

Uobičajeno korišteni lijekovi u bolesnika s multiplom sklerozom, intramuskularni interferon beta-1a i glatirameracetat, klinički su ispitani na potencijalne interakcije s dimetilfumaratom i pokazalo se da nisu promijenili farmakokinetički profil dimetilfumarata.

Dokazi iz ispitivanja u zdravih dobrovoljaca ukazuju na to da je navala crvenila povezana s primjenom dimetilfumarata najvjerojatnije posredovana prostaglandinima. U dvama ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca, primjena 325 mg (ili ekvivalenta) acetilsalicilatne kiseline bez želučanootporne ovojnice, 30 minuta prije primjene dimetilfumarata, kroz 4 dana odnosno kroz 4 tjedna doziranja, nije promijenila farmakokinetički profil dimetilfumarata. U bolesnika s RRMS-om potrebno je razmotriti moguće rizike povezane s terapijom acetilsalicilatnom kiselinom prije nego što se ona primijeni istodobno s dimetilfumaratom. Dugotrajna (> 4 tjedna) neprekidna upotreba acetilsalicilatne kiseline nije ispitana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Istodobna terapija s nefrotoksičnim lijekovima (kao što su aminoglikozidi, diuretici, nesteroidni protuupalni lijekovi ili litij) može povećati mogućnost bubrežnih nuspojava (npr. proteinurije, vidjeti dio 4.8) u bolesnika koji uzimaju dimetilfumarat (vidjeti dio 4.4 Krvne/laboratorijske pretrage).

Konzumiranje umjerenih količina alkohola nije imalo utjecaja na izloženost dimetilfumaratu i nije bilo povezano s povećanjem nuspojava. Potrebno je izbjegavati konzumiranje velikih količina jakih alkoholnih pića (više od 30% alkohola po volumenu) unutar jednog sata od uzimanja dimetilfumarata, jer alkohol može dovesti do povećane učestalosti gastrointestinalnih nuspojava.

Učinci dimetilfumarata na druge lijekove

In vitro ispitivanja indukcije CYP-a nisu pokazala interakciju između dimetilfumarata i oralnih kontraceptiva. U jednom *in vivo* ispitivanju istodobna primjena dimetilfumarata s kombiniranim oralnim kontraceptivima (norgestimat i etinilestradiol) nije značajno promijenila izloženost oralnim kontraceptivima. Iako nisu provedena ispitivanja interakcija s oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, učinak dimetilfumarata na izloženost tim kontraceptivima se ne očekuje.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Određena količina podataka u trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoća) dostupna je iz registra trudnoća i spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Registar trudnoća za dimetilfumarat sadrži prospektivno prikupljene podatke o 289 ishoda trudnoća u bolesnica s MS-om koje su bile izložene dimetilfumaratu. Medijan trajanja izloženosti dimetilfumaratu iznosio je 4,6 tjedana gestacije uz ograničenu izloženost nakon šestog tjedna gestacije (44 ishoda trudnoća). Izloženost dimetilfumaratu tijekom tako rane trudnoće ukazuje da dimetilfumarat ne uzrokuje malformacije ili da

nema fetu/neonatalni toksični učinak u usporedbi s općom populacijom. Nije poznat rizik dugotrajnije izloženosti dimetilfumaratu ili izloženosti u kasnijim fazama trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu dimetilfumarata tijekom trudnoće. Dimetilfumarat se smije primijeniti tijekom trudnoće samo ako za time postoji jasna potreba i ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se dimetilfumarat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje dimetilfumaratom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku dimetilfumarata na plodnost u ljudi. Podaci iz nekliničkih ispitivanja ne upućuju na to da bi dimetilfumarat bio povezan s povećanim rizikom od smanjenja plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dimetilfumarat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su navala crvenila (35%) i gastrointestinalne smetnje (npr. proljev (14%), mučnina (12%), bol u abdomenu (10%), bol u gornjem dijelu abdomena (10%)). Navala crvenila i gastrointestinalne smetnje imaju tendenciju da se jave rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu), a bolesnici kod kojih se pojave navala crvenila i gastrointestinalne smetnje mogu ih i dalje povremeno imati tijekom cijelog liječenja dimetilfumaratom. Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do prekida liječenja su navala crvenila (3%) i gastrointestinalne smetnje (4%).

U placebom kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3, ukupno 2513 bolesnika uzimalo je dimetilfumarat i bili su praćeni tijekom razdoblja do 12 godina, s ukupnom izloženosti koja je ekvivalentna 11 318 bolesnik-godina. Ukupno je 1169 bolesnika uzimalo dimetilfumarat najmanje 5 godina, dok je 426 bolesnika uzimalo dimetilfumarat najmanje 10 godina. Iskustvo u nekontroliranim kliničkim ispitivanjima sukladno je iskustvu dobivenom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave dobivene iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i spontanijih prijava navedene su u tablici u nastavku.

Nuspojave su prikazane kao preporučeni MedDRA pojmovi prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Incidencija nuspojava je izražena prema sljedećim kategorijama:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	gastroenteritis	često
	progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	nepoznato
	herpes zoster	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfopenija	često
	leukopenija	često
	trombocitopenija	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	manje često
	anafilaksija	nepoznato
	dispneja	nepoznato
	hipoksija	nepoznato
	hipotenzija	nepoznato
	angioedem	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	osjećaj žarenja	često
Krvožilni poremećaji	navala crvenila	vrlo često
	navala vrućine	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	rinoreja	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje	vrlo često
	mučnina	vrlo često
	bol u gornjem dijelu abdomena	vrlo često
	bol u abdomenu	vrlo često
	povraćanje	često
	dispepsija	često
	gastritis	često
	poremećaji probavnog sustava	često
Poremećaji jetre i žuči	povišena razina aspartat aminotransferaze	često
	povišena razina alanin aminotransferaze	često
	oštećenje jetre izazvano lijekom	rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	često
	osip	često
	eritem	često
	alopecija	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	proteinurija	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	osjećaj vrućine	često
Pretrage	ketoni mjereni u urinu	vrlo često
	prisustvo albumina u urinu	često
	snižen broj leukocita	često

Opis odabranih nuspojava

Navala crvenila

U placebom kontroliranim ispitivanjima, incidencija navale crvenila (34% u odnosu na 4%) odnosno navale vrućine (7% u odnosu na 2%) bila je povećana u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u usporedbi s placebom. Navala crvenila je obično opisana kao navala crvenila ili navala vrućine, ali može uključiti druge promjene (npr. toplinu, crvenilo, svrbež i osjećaj žarenja). Pojave navale crvenila uglavnom se javljaju rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu). U bolesnika kod kojih se javi

navala crvenila, to se može isprekidano ponavljati tijekom liječenja dimetilfumaratom. U većine takvih bolesnika, pojave navale crvenila su bile blage ili umjerene. Sveukupno 3% bolesnika liječenih dimetilfumaratom je prekinulo liječenje zbog navale crvenila. Incidencija ozbiljne navale crvenila, koje se može karakterizirati kao generalizirani eritem, osip i/ili pruritus, javila se u manje od 1% bolesnika liječenih dimetilfumaratom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Gastrointestinalne nuspojave

Incidencija gastrointestinalnih smetnji (npr. proljev [14% u odnosu na 10%], mučnina [12% u odnosu na 9%], bol u gornjem dijelu 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%]) povećana je u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo. Gastrointestinalne nuspojave imaju tendenciju pojave rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu) i u bolesnika s gastrointestinalnim smetnjama, te su se smetnje ponekad isprekidano ponavljale i tijekom daljnjeg liječenja dimetilfumaratom. U većine bolesnika kod kojih su se javile gastrointestinalne smetnje, one su bile blage ili umjerene. Četiri posto (4%) bolesnika liječenih dimetilfumaratom prekinulo je liječenje zbog gastrointestinalnih nuspojava. Incidencija ozbiljnih gastrointestinalnih smetnji, uključujući gastroenteritis i gastritis, primijećena je u 1% bolesnika liječenih dimetilfumaratom (vidjeti dio 4.2).

Funkcija jetre

Na temelju podataka iz placebo kontroliranih ispitivanja, većina bolesnika s povišenim jetrenim transaminazama imala je razine < 3 puta GGN. Povećana incidencija povišenja razina jetrenih transaminaza u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo primijećena je uglavnom tijekom prvih 6 mjeseci liječenja. Povišenje razina alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze ≥ 3 puta GGN, primijećeno je kod 5% odnosno 2% bolesnika koji su dobivali placebo te 6% i 2% bolesnika liječenih dimetilfumaratom. Prekid liječenja zbog povišenih razina jetrenih transaminaza bio je $< 1\%$ i sličan u bolesnika liječenih dimetilfumaratom ili placebo. U placebo kontroliranim ispitivanjima nisu opažena povišenja razina transaminaza ≥ 3 puta GGN s istodobno povišenim razinama ukupnog bilirubina > 2 puta GGN.

Povišenje razina jetrenih enzima i slučajevi oštećenja jetre izazvanog lijekom (povišenja razina transaminaza ≥ 3 puta GGN uz istodobna povišenja razina ukupnog bilirubina > 2 puta GGN) prijavljeni su kod primjene dimetilfumarata nakon stavljanja lijeka u promet, a povukli su se s prestankom liječenja.

Limfopenija

Većina je bolesnika u placebo kontroliranim ispitivanjima ($> 98\%$) imala normalan broj limfocita prije početka liječenja. Nakon liječenja dimetilfumaratom, srednja vrijednost broja limfocita smanjivala se tijekom prve godine, nakon čega je uslijedio plato. U prosjeku se broj limfocita smanjio otprilike za 30% od početne vrijednosti. Srednja vrijednost broja limfocita i medijan ostali su u granicama normalnih vrijednosti. Vrijednosti broja limfocita $< 0,5 \times 10^9/l$ opažene su u $< 1\%$ bolesnika na placebo i u 6% bolesnika liječenih dimetilfumaratom. Broj limfocita $< 0,2 \times 10^9/l$ opažen je kod 1 bolesnika liječenog dimetilfumaratom i kod niti jednog bolesnika koji je uzimao placebo.

U kliničkim ispitivanjima (kontroliranim i nekontroliranim) 41% bolesnika liječenih dimetilfumaratom imalo je limfopeniju (definiranu u tim ispitivanjima kao $< 0,91 \times 10^9/l$). Blaga limfopenija (broj limfocita $\geq 0,8 \times 10^9/l$ do $< 0,91 \times 10^9/l$) zabilježena je kod 28% bolesnika, umjerena limfopenija (broj limfocita $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$) u trajanju od najmanje šest mjeseci zabilježena je kod 11% bolesnika, a teška limfopenija (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/l$) u trajanju od najmanje šest mjeseci zabilježena je kod 2% bolesnika. U skupini s teškom limfopenijom broj limfocita u većini je slučajeva ostao $< 0,5 \times 10^9/l$ uz nastavak liječenja.

Također, u prospektivnom nekontroliranom ispitivanju provedenom nakon stavljanja lijeka u promet, u 48. tjednu liječenja dimetilfumaratom ($n=185$), broj T stanica CD4⁺ smanjio se umjereno (broj stanica od $\geq 0,2 \times 10^9/l$ do $< 0,4 \times 10^9/l$) ili jako ($< 0,2 \times 10^9/l$) u do 37% odnosno 6% bolesnika, dok je

broj T stanica CD8+ češće bio smanjen, u do 59% bolesnika s brojem stanica $< 0,2 \times 10^9/l$ i 25% bolesnika s brojem stanica $< 0,1 \times 10^9/l$.

U kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, bolesnike s brojem limfocita ispod donje granice normale (DGN), koji su prekinuli liječenje dimetilfumaratom pratilo se do povratka broja limfocita na DGN (vidjeti dio 5.1).

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

U bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom zabilježeni su slučajevi infekcije virusom John Cunningham (JCV) koja je uzrokovala PML (vidjeti dio 4.4). PML može biti smrtonosan ili uzrokovati tešku onesposobljenost. U jednom od kliničkih ispitivanja, jedan bolesnik koji je uzimao dimetilfumarat razvio je PML uz postojanje dugotrajne teške limfopenije (broj limfocita najčešće $< 0,5 \times 10^9/l$ tijekom 3,5 godina), sa smrtnim ishodom. Nakon stavljanja lijeka na tržište također je došlo do pojave PML-a uz prisutnost umjerene i blage limfopenije ($> 0,5 \times 10^9/l$ do vrijednosti broja limfocita $< \text{DGN}$ definirane referentnim rasponom lokalnog laboratorija).

U nekoliko slučajeva PML-a u kojima su podskupine T stanica provjerene u vrijeme dijagnoze PML-a, T stanice CD8+ bile su smanjene na $< 0,1 \times 10^9/l$, dok je smanjenje broja T stanica CD4+ variralo (od $< 0,05$ do $0,5 \times 10^9/l$) i bilo u korelaciji sa sveukupnom težinom limfopenije (od $< 0,5 \times 10^9/l$ do vrijednosti broja limfocita $< \text{DGN}$). Slijedom toga omjer stanica CD4+/CD8+ u tih je bolesnika bio povišen.

Čini se da dugotrajna umjerena do teška limfopenija povećava rizik od PML-a kod primjene dimetilfumarata, ali do PML-a je došlo i u bolesnika s blagom limfopenijom. Uz to, do većine slučajeva PML-a zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet došlo je u bolesnika starijih od 50 godina.

Herpes zoster infekcije

Kod primjene dimetilfumarata prijavljeni su slučajevi herpes zoster infekcija. U dugotrajnom nastavku kliničkog ispitivanja u kojemu je liječeno 1736 bolesnika s multiplom sklerozom, u približno njih 5% jedanput ili više puta došlo do pojave herpes zostera, od čega je u 42% bolesnika zoster bio blagog, u 55% umjerenog, a u 3% teškog oblika. Vrijeme do pojave herpes zostera nakon primjene prve doze dimetilfumarata bilo je u rasponu od približno 3 mjeseca do 10 godina. U četiri bolesnika događaji su bili ozbiljni, ali svi su se oporavili. U većine ispitanika, uključujući i one u kojih je nastupila ozbiljna herpes zoster infekcija, broj limfocita bio je iznad donje granice normale. Kod većine ispitanika s istodobnim brojem limfocita nižim od donje granice normalnih vrijednosti, limfopenija je ocijenjena kao umjerena ili teška. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, većina slučajeva herpes zoster infekcija nije bila ozbiljna te se razriješila liječenjem. Podaci o apsolutnom broju limfocita (ABL) u bolesnika s herpes zoster infekcijom iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet su ograničeni. No, kada je limfopenija prijavljena, većina je bolesnika imala umjerenu ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$) ili tešku ($< 0,5 \times 10^9/l$ do $0,2 \times 10^9/l$) limfopeniju (vidjeti dio 4.4).

Laboratorijska odstupanja

U placebom kontroliranim ispitivanjima, mjerenje ketona u urinu (1+ ili više) bilo je više u bolesnika liječenih dimetilfumaratom (45%) u usporedbi s placebom (10%). U kliničkim ispitivanjima nisu opažene nepovoljne kliničke posljedice.

Razine 1,25-dihidroksivitamina D smanjivale su se u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo (medijan postotka smanjenja od početne vrijednosti nakon 2 godine bio je 25% odnosno 15%), a razine paratiroidnog hormona (PTH) povećale su se u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo (medijan postotka povišenja od početne vrijednosti nakon 2 godine bio je 29% odnosno 15%). Srednje vrijednosti za oba parametra ostale su u normalnom rasponu.

Prolazno povišenje srednje vrijednosti broja eozinofila zabilježeno je tijekom prva 2 mjeseca terapije.

Pedijatrijska populacija

U 96-tjednom otvorenom, randomiziranom ispitivanju kontroliranom usporednim lijekom pedijatrijski bolesnici s RRMS-om (n = 7 u dobi od 10 godina do manje od 13 godina i n = 71 u dobi od 13 do manje od 18 godina) liječeni su primjenom 120 mg dvaput na dan tijekom 7 dana, a zatim 240 mg dvaput na dan tijekom preostalog razdoblja liječenja. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onome prethodno opaženom u odraslih bolesnika.

Ustroj pedijatrijskog kliničkog ispitivanja razlikovao se od placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u odraslih. Stoga se ne može isključiti utjecaj ustroja kliničkog ispitivanja na razlike u broju štetnih događaja između pedijatrijske i odrasle populacije. U odnosu na odraslu populaciju, u pedijatrijskoj populaciji češće su zabilježeni ($\geq 10\%$) poremećaji probavnog sustava kao i poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja te štetni događaji glavobolje i dismenoreje. Ti su štetni događaji zabilježeni u pedijatrijskoj populaciji u sljedećim postotcima:

- Glavobolja je zabilježena u 28% bolesnika liječenih dimetilfumaratom naspram 36% bolesnika liječenih interferonom beta-1a.
- Gastrointestinalni poremećaji zabilježeni su u 74% bolesnika liječenih dimetilfumaratom naspram 31% bolesnika liječenih interferonom beta-1a. Među njima, najčešće nuspojave zabilježene uz primjenu dimetilfumarata bile su bol u abdomenu i povraćanje.
- Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja zabilježeni su u 32% bolesnika liječenih dimetilfumaratom naspram 11% bolesnika liječenih interferonom beta-1a. Među njima, najčešće nuspojave zabilježene uz primjenu dimetilfumarata bile su orofaringealna bol i kašalj.
- Dismenoreja je zabilježena u 17% bolesnika liječenih dimetilfumaratom naspram 7% bolesnika liječenih interferonom beta-1a.

U malom 24-tjednom otvorenom nekontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s RRMS-om u dobi od 13 do 17 godina (120 mg dvaput na dan tijekom 7 dana, a zatim 240 mg dvaput na dan tijekom preostalog razdoblja liječenja; n = 22), nakon kojega je uslijedio produžetak ispitivanja u trajanju od 96 tjedana (240 mg dvaput na dan; n = 20), sigurnosni profil bio je sličan onome opaženom u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja dimetilfumaratom. Simptomi opisani u tim slučajevima bili su u skladu s poznatim profilom sigurnosti primjene dimetilfumarata. Nema poznatih terapijskih intervencija koje bi pojačale eliminaciju dimetilfumarata, niti ima poznatog antidota. U slučaju predoziranja, preporuča se započeti suportivno liječenje simptoma kako je klinički indicirano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, ostali imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX07

Mehanizam djelovanja

Mehanizam kojim dimetilfumarat pokazuje terapijsko djelovanje u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen. Neklinička ispitivanja pokazuju da dimetilfumarat izaziva farmakodinamičke odgovore

prvenstveno aktivacijom signalnog puta nuklearnog transkripcijskog faktora Nrf2 [engl. *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*]. Pokazalo se da dimetilfumarat potiče ekspresiju o Nrf2 ovisnih antioksidativnih gena u bolesnika (npr. NAD(P)H dehidrogenaza, kinon 1; [NQO1]).

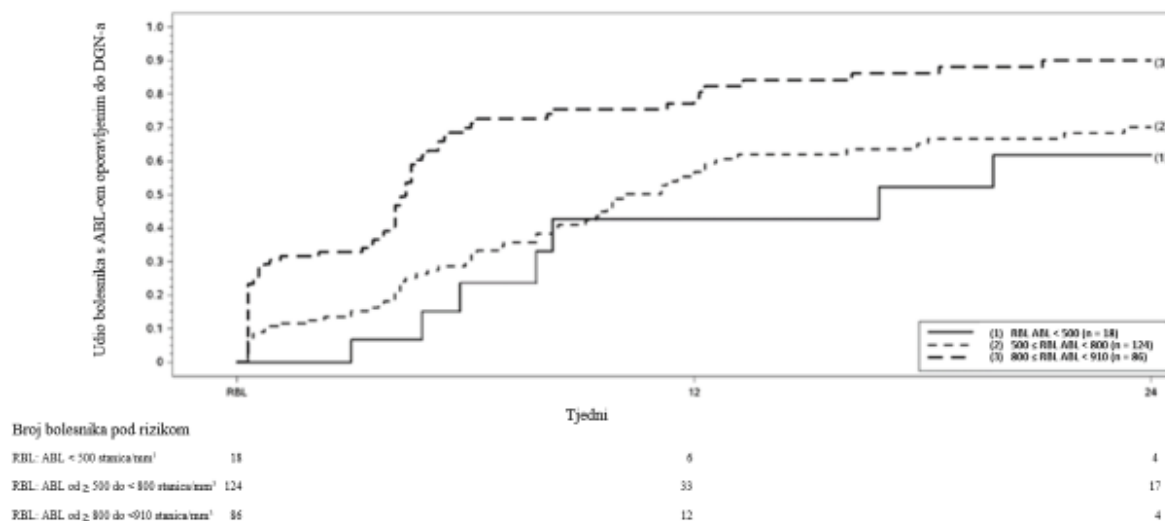
Farmakodinamički učinci

Učinci na imunosni sustav

U nekliničkim i kliničkim ispitivanjima dimetilfumarat je pokazao protuupalna i imunomodulacijska svojstva. Dimetilfumarat i monometilfumarat, primarni metabolit dimetilfumarata, značajno su smanjili aktivaciju imunosnih stanica i posljedično otpuštanje proupalnih citokina kao odgovor na upalni podražaj u nekliničkim modelima. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s psorijazom, dimetilfumarat je utjecao na fenotipove limfocita preko smanjenja profila proupalnih citokina (T_H1 , T_H17) te je bio pristran prema protuupalnoj produkciji (T_H2). Dimetilfumarat je pokazao terapijsku aktivnost u višestrukim modelima inflamatorne i neuroinflamatorne ozljede. U ispitivanjima faze 3 u bolesnika s multiplom sklerozom (ispitivanja DEFINE, CONFIRM i ENDORSE), nakon liječenja dimetilfumaratom, srednja vrijednost broja limfocita smanjivala se u prosjeku za otprilike 30% od početne vrijednosti tijekom prve godine nakon čega je uslijedio plato. U navedenim ispitivanjima, bolesnike koji su prekinuli liječenje s brojem limfocita ispod donje granice normale (DGN, $0,9 \times 10^9/l$) pratilo se do povratka broja limfocita na DGN.

Na slici 1 prikazan je udio bolesnika bez produljene teške limfopenije procijenjenih da će dosegnuti DGN na temelju Kaplan-Meierove metode. Vrijednost na početku oporavka (engl. *recovery baseline*, RBL) definirana je kao zadnja vrijednost ABL-a prije prekida liječenja. Procijenjeni udio bolesnika s blagom, umjerenom i teškom limfopenijom pri RBL-u u kojih se broj limfocita oporavio do DGN ($ABL \geq 0,9 \times 10^9/l$) u 12. tjednu i 24. tjednu, prikazan je u tablicama 1, 2 i 3, uz 95%-tne intervale pouzdanosti. Standardna greška Kaplan-Meierovog procjenitelja funkcije preživljenja izračunata je pomoću Greenwoodove formule.

Slika 1: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika u kojih se broj limfocita oporavio do ≥ 910 stanica/ mm^3 ($0,9 \times 10^9/l$) DGN u odnosu na vrijednost na početku oporavka (RBL)



Napomena: 500 stanica/ mm^3 , 800 stanica/ mm^3 , 910 stanica/ mm^3 odgovara $0,5 \times 10^9/l$, $0,8 \times 10^9/l$ odnosno $0,9 \times 10^9/l$.

Tablica 1: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, blaga limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom

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

^a Bolesnici s ABL-om $< 0,9 \times 10^9/l$ i $\geq 0,8 \times 10^9/l$ pri RBL-u, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

Tablica 2: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, umjerena limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom

Broj bolesnika s umjerenom limfopenijom ^a koji su pod rizikom	Početak N=124	12. tjedan N=33	24. tjedan N=17
Udio koji je dostigao DGN (95% CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Bolesnici s ABL-om $< 0,8 \times 10^9/l$ i $\geq 0,5 \times 10^9/l$ pri RBL-u, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

Tablica 3: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, teška limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom

Broj bolesnika s teškom limfopenijom ^a koji su pod rizikom	Početak N=18	12. tjedan N=6	24. tjedan N=4
Udio koji je dostigao DGN (95% CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Bolesnici s ABL-om $< 0,5 \times 10^9/l$ pri RBL-u, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su dva 2-godišnja, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s RRMS-om (DEFINE s 1234 bolesnika i CONFIRM s 1417 bolesnika). Bolesnici s progresivnim oblikom MS-a nisu bili uključeni u navedena ispitivanja.

Djelotvornost (vidjeti tablicu 4) i sigurnost pokazani su u bolesnika s proširenim ocjenskom ljestvicom onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) u rasponu od 0 do 5 bodova uključivo, koji su doživjeli barem 1 relaps tijekom godine prije randomizacije, ili im je u 6 tjedana prije randomizacije provedeno MR snimanje mozga koje je pokazalo barem jednu gadolinij-pozitivnu (Gd+) leziju. Ispitivanje CONFIRM bilo je slijepo za ocjenjivača (tj. liječnik/ispitivač koji ocjenjuje terapijski odgovor u ispitivanju ne zna kojoj skupini ispitanik pripada) i uključivalo je za usporedbu referentni lijek glatirameracetat.

U ispitivanju DEFINE bolesnici su imali sljedeće vrijednosti medijana za značajke na početku ispitivanja: starost 39 godina, trajanje bolesti 7,0 godina, EDSS bodovi 2,0. Osim toga, 16% bolesnika imalo je EDSS bodove $> 3,5$, 28% je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 42% je prethodno dobilo drugo odobreno liječenje za MS. U MR kohorti 36% bolesnika koji su ušli u ispitivanje imali su Gd+ lezije na početku (srednja vrijednost broja Gd+ lezija 1,4).

U ispitivanju CONFIRM bolesnici su imali sljedeće vrijednosti medijana za značajke na početku ispitivanja: starost 37 godina, trajanje bolesti 6,0 godina i EDSS bodovi 2,5. Osim toga, 17% bolesnika imalo je EDSS bodove $> 3,5$, 32% je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 30% je prethodno dobilo drugo odobreno liječenje za MS. U MR kohorti 45% bolesnika koji su ušli u ispitivanje imali su Gd+ lezije na početku (srednja vrijednost broja Gd+ lezija 2,4).

U usporedbi s placebom, bolesnici liječeni dimetilfumaratom su imali klinički i statistički značajno smanjenje primarne mjere ishoda ispitivanja DEFINE, tj. udjela bolesnika s relapsom unutar 2 godine i primarne mjere ishoda ispitivanja CONFIRM, tj. godišnje stope relapsa (engl. *annualised relapse rate*, ARR) nakon 2 godine.

Tablica 4: Kliničke mjere ishoda i mjere ishoda MR snimanja u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetilfumarat 240 mg dvaput na dan	Placebo	Dimetilfumarat 240 mg dvaput na dan	Glatiramer acetat
Kliničke mjere ishoda^a					
Broj bolesnika	408	410	363	359	350
Godišnja stopa relapsa	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Omjer stopa (95% CI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Udio u relapsu	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Omjer hazarda (95% CI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Udio progresije onesposobljenosti potvrđeno nakon 12 tjedna	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Omjer hazarda (95% CI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Udio progresije onesposobljenosti potvrđeno nakon 24 tjedna	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Omjer hazarda (95% CI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Mjere ishoda MR^b					
Broj bolesnika	165	152	144	147	161
Srednja vrijednost (medijan) broja novih ili novoprosirenih T2 lezija tijekom 2 godine	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Omjer srednje vrijednosti lezija (95% CI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Srednja vrijednost (medijan) broja Gd lezija nakon 2 godine	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Omjer izgleda (95% CI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Srednja vrijednost (medijan) broja novih hipointenzivnih T1 lezija tijekom 2 godine	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Omjer srednje vrijednosti lezija (95% CI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aSve analize kliničkih ishoda su bile na populaciji s namjerom liječenja (engl. *intent-to-treat*, ITT); ^bMR analiza je koristila MR kohortu

*p-vrijednost < 0,05; **p-vrijednost < 0,01; ***p-vrijednost < 0,0001; #nema statističke značajnosti

U otvoreni, nekontrolirani nastavak ispitivanja u trajanju od 8 godina (ENDORSE) uključeno je 1736 prikladnih bolesnika s RRMS-om iz pivotalnih ispitivanja (DEFINE i CONFIRM)). Primarni cilj ispitivanja bio je procjena dugoročne sigurnosti primjene dimetilfumarata u bolesnika s RRMS-om. Od 1736 bolesnika prosječno je polovica njih (909, 52%) bilo liječeno 6 godina ili dulje. Dimetilfumaratom u dozi od 240 mg dvaput na dan liječen je kontinuirano kroz sva 3 ispitivanja 501 bolesnik, dok je 249 bolesnika koji su prethodno u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM primali placebo, u ispitivanju ENDORSE primalo liječenje s 240 mg dvaput na dan. Bolesnici koji su kontinuirano primali liječenje dvaput na dan liječeni su do 12 godina.

Tijekom ispitivanja ENDORSE, više od polovice bolesnika liječenih dimetilfumaratom u dozi od 240 mg dvaput na dan nije imalo relaps. U bolesnika kontinuirano liječenih dvaput na dan kroz 3 ispitivanja, prilagođena godišnja stopa relapsa je bila 0,187 (95%-tni CI: 0,156; 0,244) u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM te 0,141 (95%-tni CI: 0,119; 0,167) u ispitivanju ENDORSE. U bolesnika koji su prethodno primali placebo, prilagođena godišnja stopa relapsa je smanjena s 0,330 (95%-tni CI: 0,266; 0,408) u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM na 0,149 (95%-tni CI: 0,116; 0,190) u ispitivanju ENDORSE.

U ispitivanju ENDORSE, većina bolesnika (> 75%) nije imala potvrđenu progresiju onesposobljenosti (mjereno 6-mjesečnom održanošću progresije onesposobljenosti). Objedinjeni rezultati iz sva tri ispitivanja pokazuju da bolesnici liječeni dimetilfumaratom imaju dosljedne i niske stope potvrđene progresije onesposobljenosti uz blagi porast srednje vrijednosti EDSS bodova kroz cijelo ispitivanje ENDORSE. MR procjene do 6 godina, uključujući 752 bolesnika koji su prethodno u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM bili uključeni u MR kohortu, pokazuju da većina bolesnika (otprilike 90%) nema Gd+ lezija. Tijekom razdoblja od 6 godina, godišnje prilagođena srednja vrijednost broja novih ili novoprosirenih T2 i novih T1 lezija ostaje niska.

Djelotvornost u bolesnika s visokom aktivnošću bolesti:

U ispitivanjima DEFINE i CONFIRM zabilježen je dosljedan učinak liječenja relapsa u podskupini bolesnika s visokom aktivnošću bolesti, dok učinak u vremenu do 3 mjeseca kontinuiranog napredovanja onesposobljenosti nije jasno utvrđen. Zbog dizajna ispitivanja, bolest s visokom aktivnošću je definirana kako slijedi:

- Bolesnici s 2 ili više relapsa u jednoj godini i s jednom ili više Gd-pozitivnih lezija na MR snimci mozga (n = 42 u DEFINE; n = 51 u CONFIRM) ili,
- Bolesnici koji nisu imali odgovor na potpuno i odgovarajuće liječenje (barem godinu dana liječenja) beta-interferonom, nakon što su imali barem 1 relaps u prethodnoj godini dok su bili na terapiji, i najmanje 9 T2-hiperintenzivnih lezija na kranijalnoj MR snimci ili barem 1 Gd-pozitivnu leziju, ili bolesnici s nepromijenjenom ili povećanom stopom relapsa u prethodnoj godini u usporedbi s prethodne 2 godine (n = 177 u DEFINE; n = 141 u CONFIRM).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost dimetilfumarata u pedijatrijskih bolesnika s RRMS-om procijenjene su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju kontroliranom usporednim lijekom (interferon beta-1a) na usporednim skupinama bolesnika s RRMS-om u dobi od 10 godina do manje od 18 godina. Stotinu i pedeset bolesnika bilo je randomizirano tako da su tijekom 96 tjedana primali dimetilfumarat (240 mg dvaput na dan, peroralno) ili interferon beta-1a (30 µg i.m. jednom tjedno). Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika bez novih ili novoprosirenih hiperintenzivnih lezija T2 na MR snimkama u 96. tjednu. Glavna mjera sekundarnog ishoda bio je broj novih ili novoprosirenih hiperintenzivnih lezija T2 na MR snimkama mozga u 96. tjednu. Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom, jer za primarnu mjeru ishoda nije bilo unaprijed planirane potvrdne hipoteze.

Udio bolesnika u ITT populaciji bez novih ili novoprosirenih T2 lezija na MR snimkama u 96. tjednu u odnosu na početni broj iznosio je 12,8% u skupini koja je primala dimetilfumarat naspram 2,8% u skupini koja je primala interferon beta-1a. Srednja vrijednost broja novih ili novoprosirenih T2 lezija u 96. tjednu u odnosu na početni broj, prilagođeno za broj T2 lezija na početku i dob (ITT populacija, ali

bez bolesnika kojima nije provedeno snimanje MR-om) bila je 12,4 za dimetilfumarat i 32,6 za interferon beta-1a.

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

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 13 godina do manje od 18 godina) koji su liječeni dimetilfumaratom kvalitativno je usporediv s onim prethodno opaženim u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Peroralno primijenjeni dimetilfumarat prolazi brzu predsistemsku hidrolizu pomoću esteraza i pretvara se u svoj primarni metabolit, monometilfumarat, koji je također aktivan. Dimetilfumarat se ne može kvantificirati u plazmi nakon peroralne primjene dimetilfumarata. Prema tome, sve farmakokinetičke analize u odnosu na dimetilfumarat su obavljene s koncentracijama monometilfumarata u plazmi. Farmakokinetički podaci su dobiveni u ispitanika s multiplom sklerozom i u zdravih dobrovoljaca.

Apsorpcija

T_{max} monometilfumarata je 2 do 2,5 sati. Budući da dimetilfumarat želučanootporne tvrde kapsule sadrže pelete zaštićene želučanootpornom ovojnicom, apsorpcija ne započinje sve dok kapsule ne napuste želudac (općenito manje od 1 sata). Nakon što su ispitanici s multiplom sklerozom uzimali lijek u dozi od 240 mg dvaput na dan s hranom, medijan vršne vrijednosti (C_{max}) je bio 1,72 mg/l, a sveukupna izloženost prema površini ispod krivulje (AUC) bila je 8,02 h.mg/l. C_{max} i AUC općenito su se povećavali približno proporcionalno dozi u ispitivanom rasponu (120 mg do 360 mg). U ispitanika s multiplom sklerozom, dvije doze od 240 mg su primijenjene u razmaku od 4 sata, kao dio rasporeda doziranja od triput na dan. To je dovelo do minimalnog nakupljanja izloženosti, pridonoseći povećanju medijana C_{max} od 12% u odnosu na doziranje od dvaput na dan (1,72 mg/l za dvaput na dan u usporedbi sa 1,93 mg/l za triput na dan) bez sigurnosnih implikacija.

Hrana nema klinički značajan učinak na izloženost dimetilfumaratu. Međutim, dimetilfumarat treba uzeti s hranom, jer se time poboljšava podnošljivost obzirom na navalu crvenila ili gastrointestinalne štetne događaje (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Prividni volumen distribucije nakon peroralne primjene 240 mg dimetilfumarata varira između 60 l i 90 l. Vezanje monometilfumarata na proteine ljudske plazme općenito je između 27% i 40%.

Biotransformacija

Dimetilfumarat je u ljudi vrlo podložan metaboliziranju, tako da se manje od 0,1% doze izlučuje u nepromijenjenom obliku u urin. Prije nego dođe u sistemski krvotok, dimetilfumarat se početno metabolizira esterazama koje su rasprostranjene u gastrointestinalnom traktu, krvi i tkivima. Nakon toga, dimetilfumarat se metabolizira u ciklusu trikarboksilatne kiseline bez posredovanja citokrom P450 (CYP) sustava. Ispitivanje jednokratnom dozom od 240 mg ^{14}C -dimetilfumarata je pokazalo da je glukoza predominantni metabolit u ljudskoj plazmi. Drugi cirkulirajući metaboliti uključuju fumaratnu kiselinu, citratnu kiselinu i monometilfumarat. Nizvodni metabolizam fumaratne kiseline se zbiva kroz ciklus trikarboksilatne kiseline, tako da je izdisanje CO_2 glavni put eliminacije.

Eliminacija

Glavni put eliminacije dimetilfumarata je izdisanje CO_2 , čime se eliminira 60% doze. Sekundarni putovi eliminacije su preko bubrega i fecesa, što čini 15,5% odnosno 0,9% doze.

Terminalno poluvrijeme monometilfumarata je kratko (oko 1 sat), tako da nakon 24 sata u većine osoba nema cirkulirajućeg monometilfumarata. U terapijskom režimu s višekratnim dozama dimetilfumarata ne dolazi do nakupljanja dimetilfumarata ili monometilfumarata.

Linearnost

Izloženost dimetilfumaratu povećava se približno proporcionalno dozi s jednokratnim i višekratnim dozama u ispitivanom rasponu od 120 mg do 360 mg.

Farmakokinetički odnosi u posebnim skupinama bolesnika

Na temelju rezultata analize varijance (ANOVA), tjelesna težina je glavna kovarijata izloženosti (prema C_{max} i AUC-u) u ispitanika s RRMS-om, ali ne utječe na mjere sigurnosti i djelotvornosti procijenjene u kliničkim ispitivanjima.

Spol i dob nisu klinički značajno utjecali na farmakokinetiku dimetilfumarata. Farmakokinetika u bolesnika starih 65 i više godina nije ispitivana.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da je bubrežna eliminacija sekundarni put eliminacije dimetilfumarata, što čini manje od 16% primijenjene doze, procjena farmakokinetike u osoba s oštećenjem funkcije bubrega nije provedena.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da esterase metaboliziraju dimetilfumarat i monometilfumarat, bez posredovanja sustava CYP450, procjena farmakokinetike u osoba s oštećenjem funkcije jetre nije provedena.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil dimetilfumarata u dozi od 240 mg primjenjivanog dvaput na dan bio je procijenjen u malom otvorenom nekontroliranom ispitivanju u bolesnika s RRMS-om u dobi od 13 do 17 godina ($n = 21$). Farmakokinetika dimetilfumarata u ovih adolescentnih bolesnika bila je sukladna onoj prethodno opaženoj u odraslih bolesnika (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $AUC_{0-12\text{ hr}}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, što odgovara ukupnom dnevnom AUC-u od 7,24 h.mg/l).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave opisane u dijelovima Toksikologija i Reproaktivna toksičnost u nastavku nisu opažene u kliničkim ispitivanjima, ali su viđene u životinja pri razinama izloženosti sličnim kliničkim razinama izloženosti.

Genotoksičnost

Dimetilfumarat i monometilfumarat bili su negativni u nizu *in vitro* testova za ispitivanje mutagenosti (Amesov test, kromosomska aberacija u stanicama sisavaca). Dimetilfumarat je bio negativan u *in vivo* mikronukleusnom testu u štakora.

Kancerogeneza

Ispitivanja kancerogenosti dimetilfumarata provedena su u razdoblju do 2 godine u miševa i štakora. Dimetilfumarat je primijenjen peroralno u dozama u od 25, 75, 200 i 400 mg/kg na dan u miševa, a u dozama od 25, 50, 100 i 150 mg/kg na dan u štakora.

U miševa, incidencija bubrežnog tubularnog karcinoma bila je povećana pri dozi od 75 mg/kg na dan, odnosno pri izloženosti (AUC) ekvivalentnoj onoj koja se postiže u ljudi pri preporučenoj dozi. U štakora, incidencija bubrežnog tubularnog karcinoma i adenoma Leydigovih stanica testisa bila je

povećana pri dozi od 100 mg/kg na dan, što je približno 2 puta veća izloženost od one koja se postiže u ljudi pri preporučenoj dozi. Nije poznata relevantnost ovih nalaza za rizik u ljudi.

Incidencija papiloma skvamoznih stanica i karcinoma neželjezanog želuca (predželuca) bila je povećana u miševa pri izloženosti ekvivalentnoj onoj u ljudi pri preporučenoj dozi, a u štakora pri izloženosti nižoj od one u ljudi pri preporučenoj dozi (na temelju AUC-a). Predželudac u glodavaca nema ekvivalenta u ljudi.

Toksikologija

Neklinička ispitivanja provedena su u glodavaca, kunića i majmuna sa suspenzijom dimetilfumarata (dimetilfumarat u 0,8% hidroksipropilmetilcelulozi) koja je primijenjena gastičnom sondom. Ispitivanje kronične toksičnosti u pasa provedeno je peroralnom primjenom kapsula dimetilfumarata.

Primijećene su promjene na bubrezima nakon ponavljane peroralne primjene dimetilfumarata u miševa, štakora, pasa i majmuna. U svih vrsta životinja primijećena je regeneracija bubrežnog tubularnog epitela, što upućuje na pojavu ozljede. U štakora s doživotnim doziranjem (2-godišnje ispitivanje) primijećena je bubrežna tubularna hiperplazija. U pasa koji su dnevne peroralne doze dimetilfumarata primali 11 mjeseci, granica izračunata za kortikalnu atrofiju opažena je na temelju AUC-a pri dozi 3 puta većoj od preporučene. U majmuna koji su dnevne peroralne doze dimetilfumarata primali 12 mjeseci, nekroza pojedinih stanica opažena je na temelju AUC-a pri dozi 2 puta većoj od preporučene. Intersticijska fibroza i kortikalna atrofija opažene su na temelju AUC-a pri dozi 6 puta većoj od preporučene. Nije poznata relevantnost ovih nalaza za ljude.

Primijećena je degeneracija seminiferog epitela u testisima štakora i pasa. Nalazi su u štakora primijećeni pri dozi koja otprilike odgovara preporučenoj dozi, a kod pasa pri dozi 3 puta većoj od preporučene doze (na temelju AUC-a). Nije poznata relevantnost ovih nalaza za ljude.

U ispitivanjima u trajanju od 3 mjeseca ili duljim, predželudac miševa i štakora sastojao se od hiperplazija pločastog epitela i hiperkeratoza, upala te papiloma pločastih stanica i karcinoma. Predželudac miševa i štakora nema ekvivalenta u ljudi.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Peroralna primjena dimetilfumarata u mužjaka štakora u dozi od 75, 250 i 375 mg/kg na dan prije i za vrijeme parenja nije imala utjecaja na mušku plodnost ni pri najvišoj ispitivanoj dozi (najmanje 2 puta veće od preporučene doze na temelju AUC-a). Peroralna primjena dimetilfumarata u ženki štakora u dozi od 25, 100 i 250 mg/kg na dan prije i za vrijeme parenja, i nastavkom do 7. dana gestacije, izazvala je smanjenje broja estrus faza po 14 dana, a povećala je broj životinja s duljim diestrusom pri najvišoj ispitivanoj dozi (11 puta većoj od preporučene doze na temelju AUC-a). Međutim, ove promjene ne utječu na plodnost ili broj začelih vijabilnih fetusa.

Pokazalo se da dimetilfumarat prelazi kroz membranu placente u krv fetusa u štakora i kunića, s omjerima plazmatske koncentracije u fetusu prema majci od 0,48 do 0,64 odnosno 0,1. Nisu zabilježene malformacije kod bilo koje doze dimetilfumarata u štakora ili kunića. Primjena dimetilfumarata u peroralnim dozama od 25, 100 i 250 mg/kg na dan gravidnim ženkama štakora tijekom razdoblja organogeneze rezultirala je nuspojavama kod majke pri dozi 4 puta većoj od preporučene na temelju AUC-a i niskoj težini fetusa i usporenom okoštavanju (metatarzalne falange i falange stražnjih nogu) pri dozi 11 puta većoj od preporučene na temelju AUC-a. Manja težina fetusa i odgođeno okoštavanje smatrani su posljedicama toksičnosti za majke (smanjena tjelesna težina i potrošnja hrane).

Peroralna primjena dimetilfumarata u dozi od 25, 75 i 150 mg/kg na dan gravidnim ženkama kunića tijekom organogeneze nije imala utjecaja na embriofetalni razvoj i rezultirala je smanjenjem majčine tjelesne težine pri dozi 7 puta većoj od preporučene i povećanom pobačaju pri dozi 16 puta većoj od preporučene na temelju AUC-a.

Peroralna primjena dimetilfumarata u dozi od 25, 100 i 250 mg/kg na dan ženka štakora tijekom gravidnosti i laktacije rezultirala je nižim tjelesnim težinama u F1 potomstvu i kašnjenjem u seksualnom sazrijevanju mužjaka F1 potomstva pri dozi 11 puta većoj od preporučene na temelju AUC-a. Nije bilo utjecaja na plodnost u F1 potomstvu. Manja tjelesna težina potomstva smatrala se posljedicom toksičnosti za majku.

Toksičnost u juvenilnih životinja

Dva ispitivanja toksičnosti provedena u juvenilnih štakora svakodnevnom peroralnom primjenom dimetilfumarata od 28. do 90. – 93. dana poslije okota (što odgovara dobi od otprilike 3 ili više godina u ljudi) otkrila su toksičnost za ciljne organe bubreg i predželudac slične onima opaženim u odraslih životinja. U prvom ispitivanju, dimetilfumarat nije utjecao na razvoj, neurobihevioralno ponašanje ili plodnost u ženki i mužjaka pri primjeni doza do najviše 140 mg/kg na dan (približno 4,6 puta više od preporučene doze za ljude na temelju ograničenih podataka za AUC u pedijatrijskih bolesnika). Slično tome, u drugom ispitivanju na juvenilnim mužjacima štakora učinci na reproduktivne organe i pomoćne žlijezde mužjaka nisu opaženi pri primjeni doza dimetilfumarata do najviše 375 mg/kg na dan (oko 15 puta više od pretpostavljene vrijednosti AUC-a pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi). Međutim, u juvenilnih mužjaka štakora bili su očiti smanjeni sadržaj minerala i mineralna gustoća kosti femura i lumbalnih kralježaka. Denzitometrijske promjene kostiju opažene su također i kod juvenilnih štakora nakon peroralne primjene diroksimelfumarata, drugog estera fumarne kiseline koji se *in vivo* metabolizira u isti aktivni metabolit monometilfumarat. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect levels*, NOAEL) za denzitometrijske promjene u juvenilnih štakora bila je približno 1,5 puta veća od predviđene vrijednosti AUC-a pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi. Moguća je povezanost između učinaka na kosti i manje tjelesne težine, ali uloga izravnog učinka ne može se isključiti. Nalazi na kostima od ograničenog su značaja za odrasle bolesnike. Značaj za pedijatrijske bolesnike nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule (pelete sa želučanootpornom ovojnicom)

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni bezvodni
magnezijev stearat
metakrilatna kiselina - metilmetakrilat kopolimer 1:1
metakrilatna kiselina - etilakrilat kopolimer 1:1, 30%-tna disperzija
trietilcitrat
talk

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
boja FD&C blue #2 (E132)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)
pročišćena voda (samo u kapsulama od 240 mg)

Otisak na kapsuli (crna tinta)

šelak
propilenglikol
amonijev hidroksid
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tvrde želučanootporne kapsule od 120 mg

14 tvrdih želučanootpornih kapsula u PVC/PE/PVDC aluminijskim blister pakiranjima i blister pakiranjima s jediničnim dozama te u bijelim bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorenima aluminijskim zaštitnim pokrovom i bijelim neprozirnim polipropilenskim navojnim zatvaračem s 14 ili 60 želučanootpornih tvrdih kapsula.

Tvrde želučanootporne kapsule od 240 mg

56 ili 168 tvrdih želučanootpornih kapsula u PVC/PE/PVDC aluminijskim blister pakiranjima i blister pakiranjima s jediničnim dozama te u bijelim bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorenima aluminijskim zaštitnim pokrovom i bijelim neprozirnim polipropilenskim navojnim zatvaračem s 56 ili 168 želučanootpornih tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dimetilfumarat Mylan 120 mg tvrde želučanootporne kapsule

EU/1/24/1814/001

EU/1/24/1814/002
EU/1/24/1814/003
EU/1/24/1814/004

Dimetilfumarat Mylan 240 mg tvrde želučanootporne kapsule

EU/1/24/1814/005
EU/1/24/1814/006
EU/1/24/1814/007
EU/1/24/1814/008
EU/1/24/1814/009
EU/1/24/1814/010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. travnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Mađarska

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1, Bad Homburg
61352 Hesse
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BLISTERE****1. NAZIV LIJEKA**

Dimetilfumarat Mylan 120 mg tvrde želučanootporne kapsule
dimetilfumarat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda želučanootporna kapsula

14 tvrdih želučanootpornih kapsula

14 x 1 tvrda želučanootporna kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1814/001
EU/1/24/1814/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Dimetilfumarat Mylan 120 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Dimetilfumarat Mylan 120 mg tvrde želučanootporne kapsule
dimetilfumarat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Ireland Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Peroralna primjena

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Dimetilfumarat Mylan 240 mg tvrde želučanootporne kapsule
dimetilfumarat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 240 mg dimetilfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda želučanootporna kapsula

56 tvrdih želučanootpornih kapsula

56 x 1 tvrda želučanootporna kapsula

168 tvrdih želučanootpornih kapsula

168 x 1 tvrda želučanootporna kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1814/005
EU/1/24/1814/006
EU/1/24/1814/007
EU/1/24/1814/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Dimetilfumarat Mylan 240 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Dimetilfumarat Mylan 240 mg tvrde želučanootporne kapsule
dimetilfumarat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Ireland Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Peroralna primjena

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Dimetilfumarat Mylan 120 mg tvrde želučanootporne kapsule
dimetilfumarat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda želučanootporna kapsula

14 tvrdih želučanootpornih kapsula
60 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1814/003
EU/1/24/1814/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Dimetilfumarat Mylan 120 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Dimetilfumarat Mylan 120 mg tvrde želučanootporne kapsule
dimetilfumarat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda želučanootporna kapsula

14 tvrdih želučanootpornih kapsula

60 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/24/1814/003
EU/1/24/1814/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Dimetilfumarat Mylan 240 mg tvrde želučanootporne kapsule
dimetilfumarat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 240 mg dimetilfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda želučanootporna kapsula

56 tvrdih želučanootpornih kapsula

168 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1814/009
EU/1/24/1814/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Dimetilfumarat Mylan 240 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Dimetilfumarat Mylan 240 mg tvrde želučanootporne kapsule
dimetilfumarat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 240 mg dimetilfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda želučanootporna kapsula

56 tvrdih želučanootpornih kapsula

168 tvrdih želučanootpornih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1814/009
EU/1/24/1814/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Dimetilfumarat Mylan 120 mg tvrde želučanootporne kapsule **Dimetilfumarat Mylan 240 mg tvrde želučanootporne kapsule** dimetilfumarat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Dimetilfumarat Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Dimetilfumarat Mylan
3. Kako uzimati Dimetilfumarat Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Dimetilfumarat Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Dimetilfumarat Mylan i za što se koristi

Što je Dimetilfumarat Mylan

Dimetilfumarat Mylan je lijek koji sadrži djelatnu tvar **dimetilfumarat**.

Za što se koristi Dimetilfumarat Mylan

Dimetilfumarat Mylan se koristi za liječenje relapsno-remitirajuće multiple skleroze (MS) u bolesnika u dobi od 13 i više godina.

MS je dugotrajno stanje koje utječe na središnji živčani sustav (SŽS), uključujući mozak i leđnu moždinu. Relapsno-remitirajuća MS je karakterizirana ponavljanim napadima (relapsima) simptoma živčanog sustava. Simptomi variraju od bolesnika do bolesnika, ali obično uključuju teškoće pri hodanju, poremećaje ravnoteže i probleme s vidom (npr. zamućen vid ili dvoslike). Ovi simptomi mogu u potpunosti nestati jednom kad je relaps prošao, ali neki problemi mogu i ostati.

Kako Dimetilfumarat Mylan djeluje

Čini se da Dimetilfumarat Mylan djeluje zaustavljajući oštećenja mozga i leđne moždine izazvana djelovanjem obrambenog sustava tijela. To Vam također može pomoći u odgađanju budućeg pogoršanja MS-a.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Dimetilfumarat Mylan

Nemojte uzimati Dimetilfumarat Mylan

- **ako ste alergični na dimetilfumarat** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- **ako se sumnja da bolujete od rijetke infekcije mozga zvane progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) ili ako Vam je PML potvrđen.**

Upozorenja i mjere opreza

Dimetilfumarat Mylan može utjecati na **broj bijelih krvnih stanica**, na **bubrege** i **jetru**. Prije nego što počnete uzimati Dimetilfumarat Mylan, liječnik će Vam napraviti krvne pretrage kako bi provjerio

broj bijelih krvnih stanica, te će provjeriti da Vam bubrezi i jetra rade ispravno. Liječnik će Vam povremeno provoditi ove pretrage tijekom liječenja. Ako Vam se tijekom liječenja smanji broj bijelih krvnih stanica, liječnik može razmotriti dodatne pretrage ili prekinuti liječenje.

Obavijestite svog liječnika prije uzimanja lijeka Dimetilfumarat Mylan ako imate:

- tešku bolest **bubrega**
- tešku bolest **jetre**
- bolest **želuca** ili **crijeva**
- ozbiljnu **infekciju** (kao što je upala pluća).

Tijekom liječenja lijekom Dimetilfumarat Mylan može doći do pojave herpes zoster. U nekim slučajevima došlo je i do ozbiljnih komplikacija. Ako sumnjate da imate bilo koji simptom herpes zoster, odmah **obavijestite liječnika**.

Ako mislite da se Vaš MS pogoršava (npr. osjećate slabost ili promjene vida) ili ako primijetite nove simptome, odmah se obratite svom liječniku jer su to možda simptomi rijetke infekcije mozga zvane progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). PML je ozbiljno stanje koje može uzrokovati tešku onesposobljenost ili smrt.

Rijedak, ali ozbiljan poremećaj bubrega pod nazivom Fanconijev sindrom prijavljen je uz primjenu lijeka koji sadrži dimetilfumarat u kombinaciji s drugim esterima fumaratne kiseline, a koristi se za liječenje psorijaze (kožne bolesti). Ako primijetite da mokrite više nego uobičajeno, da ste žedniji i pijete više tekućine nego inače, ako Vam se mišići čine slabijima, ako dođe do prijeloma kosti ili samo imate bolove, obratite se liječniku što prije kako bi se to dalje ispitalo.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 10 godina jer za tu dobnu skupinu nema dostupnih podataka.

Drugi lijekovi i Dimetilfumarat Mylan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, a naročito:

- lijekove koji sadrže estere fumaratne kiseline (fumarate), a koriste se za liječenje psorijaze
- **lijekove koji utječu na tjelesni imunosni sustav uključujući kemoterapiju, imunosupresive ili druge lijekove koji se koriste za liječenje MS-a**
- **lijekove koji utječu na bubrege uključujući i neke antibiotike** (koji se koriste za liječenje infekcija), „tablete za mokrenje” (*diuretici*), **određene tablete protiv bolova** (kao što je ibuprofen i slični protuupalni lijekovi i lijekovi koji se izdaju bez liječničkog recepta) i lijekove koji sadržavaju **litij**
- uzimanje lijeka Dimetilfumarat Mylan s nekim vrstama cjepiva (*živa cjepiva*) može uzrokovati da dobijete infekciju te se stoga treba izbjegavati. Liječnik će Vam savjetovati smijete li primiti neke druge vrste cjepiva (*neživa cjepiva*).

Dimetilfumarat Mylan s alkoholom

Konsumiranje više nego samo malih količina (više od 50 ml) jakih alkoholnih pića (s više od 30% alkohola po volumenu, npr. žestoka pića) se mora izbjegavati u roku od jednog sata nakon uzimanja lijeka Dimetilfumarat Mylan, budući da alkohol može djelovati na ovaj lijek. To može uzrokovati upalu želuca (*gastritis*), naročito u ljudi koji su već skloni gastritisu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Dostupni su ograničeni podaci o učincima ovog lijeka na nerođeno dijete kad se primjenjuje tijekom trudnoće. Ne uzimajte Dimetilfumarat Mylan ako ste trudni osim ako ste o tome razgovarali sa svojim liječnikom i ovaj Vam je lijek stvarno potreban.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar iz lijeka Dimetilfumarat Mylan u majčino mlijeko. Liječnik će Vam savjetovati trebate li prestati dojiti ili prestati koristiti Dimetilfumarat Mylan. To uključuje razmatranje koristi dojenja za Vaše dijete i koristi liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Dimetilfumarat Mylan utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Dimetilfumarat Mylan sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Dimetilfumarat Mylan

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Početna doza: 120 mg dva puta na dan

Početnu dozu uzimajte prvih 7 dana, a zatim uzimajte redovnu dozu.

Redovna doza: 240 mg dva puta na dan

Dimetilfumarat Mylan se uzima kroz usta.

Progutajte svaku kapsulu cijelu s vodom. Kapsulu ne smijete razdijeliti, zdrobiti, otopiti, sisati ili žvakati jer to može povećati neke nuspojave.

Uzimajte Dimetilfumarat Mylan s hranom - može pomoći smanjiti neke vrlo česte nuspojave (navedene u dijelu 4).

Ako uzmete više lijeka Dimetilfumarat Mylan nego što ste trebali

Javite se odmah svom liječniku ako ste uzeli previše kapsula. Možda se u Vas pojave nuspojave slične onima opisanim u nastavku u dijelu 4.

Ako ste zaboravili uzeti Dimetilfumarat Mylan

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Možete uzeti zaboravljenu dozu ako prođe najmanje 4 sata između doza. U suprotnom, pričekajte na sljedeću raspoređenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Dimetilfumarat Mylan može smanjiti broj limfocita (vrsta bijelih krvnih stanica). Nizak broj bijelih krvnih stanica može povećati Vaš rizik od infekcije, uključujući i rizik od rijetke infekcije mozga nazvane progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). PML može uzrokovati tešku onesposobljenost ili smrt. PML se razvio nakon 1 do 5 godina liječenja, stoga bi Vam liječnik trebao nastaviti pratiti razinu bijelih krvnih stanica tijekom liječenja, a Vi biste trebali paziti na sve potencijalne simptome PML-a kako je opisano u nastavku. Rizik od PML-a može biti veći ako ste prethodno uzimali lijek koji umanjuje funkcionalnost imunosnog sustava u Vašem tijelu.

Simptomi PML-a mogu biti slični relapsu MS-a. Simptomi mogu obuhvaćati novu slabost ili pogoršanje slabosti jedne strane tijela, nespretnost, promjene vida, razmišljanja ili pamćenja, smetenost ili promjene osobnosti ili poteškoće u govoru i komunikaciji koje traju dulje od nekoliko dana. Zato ako smatrate da Vam se pogoršavaju simptomi multiple skleroze ili ako primijetite nove simptome tijekom liječenja lijekom Dimetilfumarat Mylan, vrlo je važno da se što prije obratite liječniku. Razgovarajte i s partnerom ili njegovateljem i obavijestite ga o svom liječenju. Mogu se pojaviti simptomi kojih niste svjesni.

→ **Ako Vam se pojave bilo koji od ovih simptoma, odmah se javite svom liječniku.**

Teške alergijske reakcije

Učestalost teških alergijskih reakcija ne može se procijeniti iz dostupnih podataka (nepoznato).

Crvenjenje lica ili tijela (*navala crvenila*) vrlo je česta nuspojava. Međutim, ako imate navalu crvenila praćenu crvenim osipom ili koprivnjačom i jave se bilo koji od sljedećih simptoma:

- oticanje lica, usana, usta ili jezika (*angioedem*)
- piskanje, otežano disanje ili nedostatak zraka (*dispneja, hipoksija*)
- omaglica ili gubitak svijesti (*hipotenzija*)

onda to može biti teška alergijska reakcija (*anafilaksija*).

→ **Prekinite uzimanje lijeka Dimetilfumarat Mylan i javite se odmah liječniku.**

Ostale nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- crvenjenje lica ili tijela, osjećaj topline, vrućine, žarenja ili svrbeža (*navala crvenila*)
- mekane stolice (*proljev*)
- mučnina
- bolovi u želucu ili grčevi u želucu

→ **Uzimanje lijeka s hranom** može pomoći u smanjenju gore opisanih nuspojava.

Dok uzimate Dimetilfumarat Mylan, tvari nazvane ketoni, a koje se prirodno stvaraju u tijelu, pojavljuju se vrlo često u pretragama mokraće.

Razgovarajte sa svojim liječnikom kako liječiti ove nuspojave. Liječnik Vam može smanjiti dozu. Ne smanjujte dozu ukoliko Vam liječnik ne kaže da je smanjite.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- upala sluznice crijeva (*gastroenteritis*)
- povraćanje
- probavne tegobe (*dispepsija*)
- upala sluznice želuca (*gastritis*)
- poremećaj probavnog sustava
- osjećaj žarenja
- navala vrućine, osjećaj vrućine
- svrbež kože (*pruritus*)
- osip
- ružičaste ili crvene mrlje na koži (*eritem*)
- gubitak dlaka (*alopecija*)

Nuspojave koje se mogu javiti u pretragama krvi ili mokraće

- niska razina bijelih krvnih stanica (*limfopenija, leukopenija*) u krvi. Smanjenje razine bijelih krvnih stanica može značiti da Vaše tijelo ima manju sposobnost da se bori protiv infekcije. Ako imate ozbiljnu infekciju (kao što je upala pluća), razgovarajte odmah sa svojim liječnikom.
- proteini (*albumin*) u mokraći
- povišena razina jetrenih enzima (*ALT, AST*) u krvi

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- alergijske reakcije (*preosjetljivost*)
- smanjenje broja krvnih pločica

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- upala jetre i povišenje razine jetrenih enzima (*ALT ili AST u kombinaciji s bilirubinom*)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- herpes zoster sa simptomima kao što su mjehurići, osjećaj pečenja, svrbež ili bol kože, obično na jednoj strani gornjeg dijela tijela ili lica, te drugim simptomima kao što su vrućica i slabost u ranim stadijima infekcije, nakon čega slijede utrnulost, svrbež ili crvene mrlje popraćene jakim boli
- curenje nosa (*rinoreja*)

Djeca (u dobi od 13 i više godina) i adolescenti

Prethodno navedene nuspojave odnose se također na djecu i adolescente.

Neke nuspojave zabilježene su češće u djece i adolescenata nego u odraslih, npr. glavobolja, bol u trbuhu ili grčevi u trbuhu, povraćanje, bol u grlu, kašalj i bolne mjesečnice.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Dimetilfumarat Mylan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru ili bočici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Dimetilfumarat Mylan sadrži

Djelatna tvar je dimetilfumarat.

Dimetilfumarat Mylan 120 mg: Jedna kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata.

Dimetilfumarat Mylan 240 mg: Jedna kapsula sadrži 240 mg dimetilfumarata.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij (vidjeti dio 2. Dimetilfumarat Mylan sadrži natrij), talk, silicijev dioksid, koloidni bezvodni, magnezijev stearat, trietilcitrat, metakrilatna kiselina - metilmetakrilat kopolimer 1:1, metakrilatna kiselina - etilakrilat kopolimer 1:1, 30%-tna disperzija, želatina, titanijev dioksid (E171), boja brilliant blue FD&C#2 (E132), žuti željezov oksid (E172), šelak, propilen glikol, amonijev hidroksid, crni željezov oksid (E172) i pročišćena voda (samo u kapsulama od 240 mg).

Kako Dimetilfumarat Mylan izgleda i sadržaj pakiranja

Dimetilfumarat Mylan 120 mg tvrde želučanootporne kapsule su plavozelene i bijele boje s otisnutom oznakom „MYLAN“ iznad „DF 120“ koje sadrže bijele do bjelkaste pelete s želučanootpornom ovojnicom i dostupne su u blister pakiranjima od 14 tvrdih želučanootpornih kapsula, blister pakiranjima s jediničnom dozom koja sadrže 14 tvrdih želučanootpornih kapsula i plastičnim bočicama koje sadrže 14 ili 60 tvrdih želučanootpornih kapsula.

Dimetilfumarat Mylan 240 mg tvrde želučanootporne kapsule su plavozelene boje s otisnutom oznakom „MYLAN“ iznad „DF 240“ koje sadrže bijele do bjelkaste pelete s želučanootpornom ovojnicom i dostupne su u blister pakiranjima od 56 ili 168 kapsula, blister pakiranjima s jediničnom dozom koja sadrže 56 ili 168 kapsula i plastičnim bočicama koje sadrže 56 ili 168 tvrdih želučanootpornih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

Proizvođači

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Mađarska

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg
61352 Hesse
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.