

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
Dimethyl fumarate Mylan 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 120 mg dimetylfumarátu (dimethyl fumarate)

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 240 mg dimetylfumarátu (dimethyl fumarate)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula (gastrorezistentná kapsula)

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Modrozeleno-biele tvrdé gastrorezistentné kapsuly s dĺžkou 21,7 mm s vytlačeným znakom „MYLAN“ nad „DF-120“ obsahujúce biele až sivobiele pelety obalené enterosolventným obalom.

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Modrozelené tvrdé gastrorezistentné kapsuly s dĺžkou 21,7 mm s vytlačeným znakom „MYLAN“ nad „DF-240“ obsahujúce biele až sivobiele pelety obalené enterosolventným obalom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dimethyl fumarate Mylan je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 13 rokov, ktorí majú relaps-remitujúcu roztrúsenú sklerózu (*relapsing remitting sclerosis/sclerosis multiplex*, RRSM).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba má byť iniciovaná pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe roztrúsenej sklerózy.

Dávkovanie

Začiatková dávka je 120 mg dvakrát denne. Po 7 dňoch sa má dávka zvýšiť na odporúčanú udržiavaciu dávku 240 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).

Ak pacient vynechá dávku, nesmie užiť dvojnásobnú dávku. Pacient môže užiť vynechanú dávku len v prípade, že medzi dávkami je odstup 4 hodiny. V inom prípade má pacient čakať až na ďalšiu plánovanú dávku.

Dočasné zníženie dávky na 120 mg dvakrát denne môže znížiť výskyt sčervenania a gastrointestinálnych nežiaducich reakcií. Do 1 mesiaca sa má obnoviť odporúčaná udržiavacia dávka 240 mg dvakrát denne.

Dimethyl fumarate Mylan sa má užívať s jedlom (pozri časť 5.2). U pacientov, u ktorých sa môže vyskytnúť sčervenanie alebo gastrointestinálne nežiaduce reakcie, môže užívanie lieku Dimethyl fumarate Mylan s jedlom zlepšiť jeho tolerovanie (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Do klinických štúdií s dimetylfumarátom bol zahrnutý obmedzený počet pacientov vo veku 55 rokov a viac, pričom nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a viac, aby sa dalo určiť, či reagujú inak ako mladší pacienti (pozri časť 5.2). Na základe spôsobu účinku liečiva nie sú teoretické dôvody na úpravu dávky u starších osôb.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Dimetylfumarát nebol skúšaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Klinické farmakologické štúdie nenaznačujú potrebu úpravy dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkým stupňom poruchy funkcie obličiek alebo pečene treba postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Dávkovanie u dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 13 rokov je rovnaké. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov u detí vo veku od 10 rokov do 12 rokov. Bezpečnosť a účinnosť lieku Dimethyl fumarate Mylan u detí do 10 rokov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Kapsula sa má prehltnúť celá. Kapsula ani jej obsah sa nesmie drviť, deliť, rozpúšťať, cmúľať či žuť, keďže pelety sú obalené enterosolventným obalom na zabránenie dráždeniu čreva.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Suspektná alebo potvrdená progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krvné/laboratórne testy

V klinických skúšaní boli u pacientov liečených dimetylfumarátom pozorované zmeny v renálnych laboratórnych testoch (pozri časť 4.8). Klinické dôsledky týchto zmien nie sú známe. Odporúča sa vyhodnotiť funkciu obličiek (napr. kreatinín, dusík močoviny v krvi a vyšetrenie moču) pred začiatkom liečby, po 3 a po 6 mesiacoch liečby, potom každých 6 až 12 mesiacov a podľa klinickej indikácie.

Liečba dimetylfumarátom môže viesť k poškodeniu pečene, vyvolané liekom, vrátane zvýšenia hladín pečeňových enzýmov (≥ 3 -násobok horného limitu referenčných hodnôt (*upper limit of normal*, ULN)) a zvýšenia hladín celkového bilirubínu (≥ 2 -násobok ULN). Čas nástupu môže byť okamžité, niekoľko týždňov alebo dlhšie. Po ukončení liečby bol pozorovaný ústup nežiaducich reakcií. Pred začatím liečby a počas liečby, ak je to klinicky indikované, sa odporúča stanovenie sérových hladín aminotransferáz (napr. alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST)) a celkového bilirubínu.

U pacientov liečených dimetylfumarátom sa môže vyvinúť lymfopénia (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby dimetylfumarátom sa musí vyšetriť aktuálny krvný obraz vrátane lymfocytov.

Ak je počet lymfocytov pod hranicou referenčných hodnôt, je potrebné dôkladne vyhodnotiť možné príčiny pred začatím liečby dimetylfumarátom. Dimetylfumarát nebol skúšaný u pacientov, ktorí už mali znížený počet lymfocytov, a pri liečbe takýchto pacientov treba postupovať opatrne. Liečba dimetylfumarátom sa nemá začať u pacientov s ťažkou lymfopéniou (počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$).

Po začatí liečby je nutné vyšetriť krvný obraz, vrátane lymfocytov, každé 3 mesiace.

U pacientov s lymfopéniou sa odporúča zvýšený dohľad z dôvodu zvýšeného rizika progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) nasledovne:

U pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou (počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$), ktorá trvá dlhšie ako 6 mesiacov sa má liečba dimetylfumarátom prerušiť z dôvodu zvýšeného rizika PML.

U pacientov s trvalým miernym poklesom počtu lymfocytov od $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$ trvajúcim dlhšie ako 6 mesiacov je potrebné prehodnotiť prínos/riziko liečby dimetylfumarátom.

U pacientov s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou referenčného intervalu (*lower limit of normal*, LLN), ako je definovaný v miestnom laboratóriu, sa odporúča pravidelné monitorovanie absolútneho počtu lymfocytov. Do úvahy je potrebné vziať ďalšie faktory, ktoré by mohli ešte viac zvýšiť individuálne riziko PML (pozri časť o PML nižšie).

Počet lymfocytov má byť sledovaný až do zotavenia pacienta (pozri časť 5.1). Po zotavení a pri nedostatku alternatívnych terapeutických možností má rozhodnutie o opätovnom začatí liečby liekom Dimethyl fumarate Mylan po jej prerušení vychádzať z klinického úsudku.

Zobrazovanie magnetickou rezonanciou (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

Pred začatím liečby dimetylfumarátom má byť k dispozícii výsledok MRI vyšetrenia (zvyčajne nie starší ako 3 mesiace) na porovnanie. Potreba ďalšieho MRI vyšetrenia sa má zvážiť v súlade s vnútroštátnymi a miestnymi odporúčaniami. MRI zobrazenie sa môže zvážiť v rámci zvýšeného sledovania pacientov so zvýšeným rizikom PML. V prípade klinického podozrenia na PML sa má MRI urobiť ihneď na diagnostické účely.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

PML bola hlásená u pacientov liečených dimetylfumarátom (pozri časť 4.8). PML je oportúnna infekcia spôsobená Johnovým-Cunninghamovým vírusom (JCV), ktorá môže byť fatálna alebo môže viesť k ťažkému zdravotnému postihnutiu.

Pri liečbe dimetylfumarátom a inými liekmi s obsahom fumarátov sa u pacientov s lymfopéniou (počet lymfocytov nižší ako LLN) vyskytli prípady PML. Zdá sa, že dlhotrvajúca mierna až ťažká lymfopénia zvyšuje riziko PML pri liečbe dimetylfumarátom, riziko však nemožno vylúčiť ani u pacientov s miernou lymfopéniou.

Ďalšie faktory, ktoré by mohli prispievať k zvýšeniu rizika PML u pacientov s lymfopéniou, sú:

- dĺžka liečby dimetylfumarátom. Prípady PML sa vyskytli približne po 1 až 5 rokoch liečby, presná súvislosť s dĺžkou liečby však nie je známa.
- výrazné zníženie počtu CD4+ T-lymfocytov a hlavne počtu CD8+ T-lymfocytov, ktoré sú dôležité pre imunitnú obranu (pozri časť 4.8), a
- predchádzajúca imunosupresívna alebo imunomodulačná liečba (pozri nižšie).

Lekári majú zhodnotiť zdravotný stav svojich pacientov, aby určili, či príznaky naznačujú neurologickú poruchu, a ak áno, či sú tieto príznaky typické pre SM alebo prípadne naznačujú PML.

Pri prvom prejave alebo príznaku, ktorý naznačuje PML, sa má dimetylfumarát vysadiť a pomocou metódy kvantitatívnej polymerázovej reťazovej reakcie (polymerase chain reaction, PCR) vrátane stanovenia DNA vírusu JCV v mozgovomiechovom moku (cerebrospinal fluid, CSF) sa musia vykonať vhodné diagnostické vyšetrenia. Príznaky PML sa môžu podobáť relapsu roztrúsenej sklerózy (SM). Typické príznaky spájané s PML sú rôzne, vyvíjajú sa niekoľko dní až týždňov a zahŕňajú postupnú slabosť jednej polovice tela alebo nemotornosť končatín, poruchy videnia a zmeny v myslení, pamäti a orientácii vedúce k zmätenosti a zmenám osobnosti. Lekári majú byť zvlášť obozretní pri príznakoch naznačujúcich PML, ktoré si pacient nemusí všimnúť. Pacientom sa má tiež odporučiť, aby o svojej liečbe informovali svojho partnera alebo opatrovateľov, pretože si môžu všimnúť príznaky, ktoré si pacient neuvedomuje.

PML sa môže vyskytovať iba v prípade infekcie JCV. Je potrebné vziať do úvahy, že vplyv lymfopénie na presnosť testovania sérových protilátok proti vírusu JCV sa u pacientov liečených dimetylfumarátom neskúmal. Je potrebné tiež poznamenať, že negatívny test na protilátky proti vírusu JCV (za prítomnosti normálneho počtu lymfocytov) nevyklučuje možnosť následnej infekcie JCV.

Ak sa u pacienta vyvinie PML, liečba dimetylfumarátom sa musí natrvalo ukončiť.

Predchádzajúca liečba zahŕňajúca imunosupresívne alebo imunomodulačné terapie

Neboli vykonané žiadne štúdie hodnotiace účinnosť a bezpečnosť dimetylfumarátu pri prechode pacientov z iných liekov modifikujúcich ochorenie na dimetylfumarát. Podiel predchádzajúcej imunosupresívnej terapie na rozvoji PML u pacientov liečených dimetylfumarátom je možný.

Prípady PML sa vyskytujú u pacientov s rizikom PML predtým liečených natalizumabom. Lekári si majú byť vedomí, že v prípadoch PML, ktoré sa vyskytli po nedávnom ukončení liečby natalizumabom nemusí byť prítomná lymfopénia.

Okrem toho sa väčšina potvrdených prípadov PML pri liečbe dimetylfumarátom vyskytla u pacientov s predchádzajúcou imunomodulačnou liečbou.

Pri prechode pacientov z iných liekov modifikujúcich ochorenie na dimetylfumarát sa musí brať do úvahy polčas a spôsob účinku predchádzajúcej liečby, aby sa predišlo dodatočným účinkom na imunitný systém a zároveň znížilo riziko reaktívacie SM. Odporúča sa vyšetriť krvný obraz pred nasadením dimetylfumarátu a pravidelne v priebehu liečby (pozri Krvné/laboratórne testy vyššie).

Ťažká porucha funkcie obličiek a pečene

Dimetylfumarát nebol skúšaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pečene, preto je u týchto pacientov potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

Ťažké aktívne gastrointestinálne ochorenie

Dimetylfumarát nebol skúšaný u pacientov s ťažkým aktívnym gastrointestinálnym ochorením, preto je u týchto pacientov potrebná opatrnosť.

Sčervenanie

Počas klinických skúšaní bolo u 34 % pacientov liečených dimetylfumarátom zaznamenané začervenanie. U väčšiny pacientov bolo začervenanie ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Údaje zo štúdií so zdravými dobrovoľníkmi naznačujú, že začervenanie spájané s dimetylfumarátom je pravdepodobne sprostredkované prostaglandínmi. U pacientov postihnutých netolerovateľným začervenaním môže byť prospešný krátky liečebný cyklus kyselinou acetylsalicylovou bez gastrorezistentného obalu v dávke 75 mg (pozri časť 4.5). V dvoch štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa výskyt a závažnosť začervenaní počas dávkovacieho obdobia znížili.

Troja pacienti z celkovo 2 560 pacientov liečených dimetylfumarátom v klinických skúšaníach mali závažné príznaky sčervenania, ktoré boli pravdepodobne hypersenzitívnymi alebo anafylaktoidnými reakciami. Tieto udalosti neboli život ohrozujúce, ale viedli k hospitalizácii. Predpisujúci lekári i pacienti si majú byť vedomí tejto možnosti v prípade ťažkých reakcií sčervenania (pozri časti 4.2, 4.5 a 4.8).

Anafylaktické reakcie

Po podaní dimetylfumarátu boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady anafylaxie/anafylaktoidnej reakcie. Príznaky môžu zahŕňať dyspnoe, hypoxiu, hypotenziu, angioedém, vyrážku alebo urtikáriu. Mechanizmus anafylaxie indukovanej dimetylfumarátom nie je známy. Tieto reakcie sa väčšinou vyskytujú po prvej dávke, ale môžu sa tiež vyskytnúť kedykoľvek v priebehu liečby a môžu byť závažné a život ohrozujúce. Pacientov je potrebné poučiť, aby v prípade výskytu prejavov alebo príznakov anafylaxie prestali dimetylfumarát užívať a okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Liečba sa nemá znovu nasadiť (pozri časť 4.8).

Infekcie

V placebom kontrolovaných skúšaníach III. fázy bol výskyt infekcií (60 % oproti 58 %) a závažných infekcií (2 % oproti 2 %) podobný u pacientov liečených dimetylfumarátom ako u pacientov na placebe, v danom poradí. Avšak, ak sa u pacienta v dôsledku imunomodulačných vlastností dimetylfumarátu (pozri časť 5.1) rozvinie závažná infekcia, je potrebné zvážiť prerušenie liečby liekom Dimethyl fumarate Mylan a pred obnovením liečby sa majú prehodnotiť jej prínosy a riziká. Pacientov liečených liekom Dimethyl fumarate Mylan je potrebné poučiť, aby lekárovi hlásili príznaky infekcií. U pacientov so závažnými infekciami sa liečba liekom Dimethyl fumarate Mylan nemá začať, kým nie je infekcia vyliečená.

Nebol pozorovaný zvýšený výskyt závažných infekcií u pacientov s počtom lymfocytov $< 0,8 \times 10^9/l$ alebo $< 0,5 \times 10^9/l$ (pozri časť 4.8). Ak liečba pokračuje aj pri stredne ťažkej až ťažkej dlhotrvajúcej lymfopénii, riziko oportúnnych infekcií, vrátane PML, nemôže byť vylúčené (pozri časť 4.4 podčasť PML).

Infekcie vyvolané vírusom *herpes zoster*

V súvislosti s dimetylfumarátom sa vyskytli prípady *herpes zoster*. Väčšina prípadov nebola závažná, boli však hlásené aj závažné prípady zahŕňajúce diseminovaný *herpes zoster*, *herpes zoster ophthalmicus*, *herpes zoster oticus*, infekciu nervového systému spôsobenú vírusom *herpes zoster*, *herpes zoster meningoencephalitis* a *herpes zoster meningomyelitis*. Tieto udalosti sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. Sledujte prejavy a príznaky infekcie *herpes zoster* u pacientov užívajúcich Dimethyl fumarate Mylan, najmä v prípadoch, keď je hlásený súčasný výskyt lymfocytopénie. V prípade výskytu infekcie *herpes zoster* je potrebné podať primeranú liečbu proti infekcii *herpes zoster*. U pacientov so závažnými infekciami zvážte prerušenie liečby liekom Dimethyl fumarate Mylan do vymiznutia infekcie (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby

Liečba liekom Dimethyl fumarate Mylan sa má začať postupne za účelom zníženia výskytu sčervenania a gastrointestinálnych nežiaducich reakcií (pozri časť 4.2).

Fanconiho syndróm

V súvislosti s liekom obsahujúcim dimetylfumarát v kombinácii s inými esterami kyseliny fumarovej boli hlásené prípady výskytu Fanconiho syndrómu. Včasná diagnóza Fanconiho syndrómu a ukončenie liečby dimetylfumarátom sú dôležité na prevenciu vzniku poškodenia funkcie obličiek a osteomalácie, pretože syndróm je zvyčajne reverzibilný. Najdôležitejšími prejavmi sú: proteínúria, glukozúria (s normálnymi hladinami cukru v krvi), hyperaminoacidúria a fosfatúria (možnosť súbežného výskytu s hypofosfatémiou). Progresia môže zahŕňať príznaky, ako je polyúria, polydipsia

a proximálna svalová slabosť. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť hypofosfatemická osteomalácia s nelokalizovanou bolesťou kostí, zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v sére a únavové zlomeniny kostí. Dôležité je, že Fanconiho syndróm sa môže vyskytnúť bez zvýšených hladín kreatinínu alebo zníženej rýchlosti glomerulárnej filtrácie. V prípade nejasných príznakov je potrebné zvážiť, či nejde o Fanconiho syndróm, a majú sa vykonať príslušné vyšetrenia.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov je v porovnaní s dospelými kvalitatívne podobný, preto sa aj u pediatrických pacientov uplatňujú rovnaké upozornenia a opatrenia. Kvantitatívne rozdiely v bezpečnostnom profile pozri v časti 4.8.

Dlhodobá bezpečnosť lieku Dimethyl fumarate Mylan u pediatrickej populácie nebola doteraz stanovená.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Dimethyl fumarate Mylan nebol skúšaný v kombinácii s antineoplastickou alebo imunosupresívnou liečbou, preto je pri ich súbežnom podávaní potrebná opatnosť. V klinických štúdiách s roztrúsenou sklerózou liečba relapsov krátkodobo súbežne podávanými intravenóznymi kortikosteroidmi nebola spojená s klinicky relevantným nárastom infekcií.

Je možné zvážiť súbežné podanie neživých očkovacích látok podľa národných očkovacích schém počas liečby liekom Dimethyl fumarate Mylan. V klinickej štúdiu zahŕňajúcej celkom 71 pacientov s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou dosiahli pacienti, ktorí dostávali dimetylfumarát 240 mg dvakrát denne počas najmenej 6 mesiacov (n = 38) alebo nepegylovaný interferón počas najmenej 3 mesiacov (n = 33) porovnateľnú imunitnú odpoveď (definovanú ako ≥ 2 -násobný vzostup titra protilátok po očkovaní oproti hodnote pred očkovaním) na podanie tetanového toxoidu (tzv. recall antigénu) a konjugovanej polysacharidovej vakcíny proti meningokoku C (neoantigén), zatiaľ čo imunitná odpoveď na rôzne sérotypy nekonjugovanej 23-valentnej polysacharidovej pneumokokovej vakcíny (antigén nezávislý na T lymfocytoch) sa v oboch liečebných skupinách odlišovala. Pozitívna imunitná odpoveď, definovaná ako ≥ 4 -násobný vzostup titra protilátok na tieto tri očkovacie látky, sa dosiahla u menšieho počtu pacientov v oboch liečebných skupinách. Boli zaznamenané malé číselné rozdiely v odpovedi na tetanový toxoid a polysacharid pneumokoka sérotypu 3 v prospech nepegylovaného interferónu.

O účinnosti a bezpečnosti podania živých atenuovaných vakcín u pacientov liečených liekom Dimethyl fumarate Mylan nie sú dostupné žiadne klinické údaje. U živých vakcín môže byť zvýšené riziko klinickej infekcie a pacientom liečeným liekom Dimethyl fumarate Mylan nemajú byť podávané, okrem zriedkavých prípadov, keď toto potenciálne riziko pre jednotlivca je považované za menšie ako riziko vyplývajúce z nezaočkovania.

Počas liečby liekom Dimethyl fumarate Mylan sa nemajú súbežne podávať deriváty kyseliny fumarovej (topicky alebo systémovo).

U ľudí je dimetylfumarát intenzívne metabolizovaný esterázami ešte skôr, ako vstúpi do systémovej cirkulácie a jeho ďalšie metabolizovanie prebieha cez cyklus trikarboxylových kyselín bez účasti systému cytochrómu P450 (CYP). V *in vitro* štúdiách inhibície a indukcie CYP, štúdií P-glykoproteínu ani v štúdiách proteínovej väzby dimetylfumarátu a monometylfumarátu (primárny metabolit dimetylfumarátu) neboli identifikované potenciálne riziká vyplývajúce z liekovej interakcie.

Lieky bežne používané u pacientov s roztrúsenou sklerózou, ako intramuskulárny interferón beta-1a a glatirameracetát, boli klinicky testované pre potenciálne interakcie s dimetylfumarátom a nezmenili farmakokinetický profil dimetylfumarátu.

Dôkazy zo štúdií so zdravými dobrovoľníkmi naznačujú, že sčervenanie spájané s dimetylfumarátom je pravdepodobne sprostredkované prostaglandínmi. V dvoch štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi podávanie 325 mg (alebo ekvivalentného množstva) kyseliny acetylsalicylovej bez gastrozistentného obalu 30 minút pred podaním dimetylfumarátu počas 4 dní a počas 4 týždňov, v uvedenom poradí, neovplyvnilo farmakokinetický profil dimetylfumarátu. U pacientov s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou sa musia pred súbežným podaním lieku Dimethyl fumarate Mylan s kyselinou acetylsalicylovou zväžiť potenciálne riziká, spájané s touto liečbou. Dlhodobé (> 4 týždne) nepretržité podávanie kyseliny acetylsalicylovej sa neskúmalo (pozri časti 4.4 a 4.8).

Súbežná liečba nefrotoxickými liekmi (ako aminoglykozidy, diuretiká, nesteroidové antiflogistiká alebo lítium) môže zvýšiť potenciálne renálne nežiaduce reakcie (napr. proteinúria, pozri časť 4.8) u pacientov užívajúcich Dimethyl fumarate Mylan (pozri časť 4.4 Krvné/laboratorné testy).

Konzumovanie malých množstiev alkoholu nemalo vplyv na expozíciu dimetylfumarátu a nebolo spojené s nárastom nežiaducich reakcií. Je potrebné vyhnúť sa požívaniu veľkých množstiev silných alkoholických nápojov (viac ako 30 objemových percent alkoholu) počas jednej hodiny od užitia lieku Dimethyl fumarate Mylan, keďže alkohol môže viesť k vyššej frekvencii gastrointestinálnych nežiaducich reakcií.

In vitro štúdie indukcie CYP nepreukázali interakciu medzi dimetylfumarátom a perorálnymi kontraceptívami. V *in vivo* štúdií súbežné podanie dimetylfumarátu s kombinovanou perorálnou antikoncepciou (norgestimát a etinylestradiol) nevyvolalo relevantnú zmenu v expozícii perorálnej antikoncepcii. Interakčné štúdie s perorálnou antikoncepciou obsahujúcou iné progestagény sa neuskutočnili, neočakáva sa však vplyv lieku Dimethyl fumarate Mylan na ich expozíciu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo iba obmedzené množstvo údajov o použití dimetylfumarátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Dimethyl fumarate Mylan sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.5). Dimethyl fumarate Mylan sa má užívať počas gravidity iba v prípade, ak je jednoznačne potrebný a potenciálny prínos liečby prevyšuje potenciálne riziká pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dimetylfumarát alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Treba urobiť rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo liečbu liekom Dimethyl fumarate Mylan. Je potrebné zväžiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch dimetylfumarátu na ľudskú fertilitu. Údaje z predklinických štúdií nenaznačujú, že by s podávaním dimetylfumarátu vzrastalo riziko zníženia fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dimethyl fumarate Mylan nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neuskutočnili sa žiadne štúdie účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, avšak v klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne účinky súvisiace s dimetylfumarátom, ktoré by potenciálne ovplyvňovali túto schopnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie (výskyt $\geq 10\%$) u pacientov liečených dimetylfumarátom boli sčervenanie a gastrointestinálne príhody (t. j. hnačka, žalúdočná nevoľnosť, bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha). Sčervenanie a gastrointestinálne príhody boli u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom sčervenania a gastrointestinálnych príhod môže k týmto udalostiam dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby liekom Dimethyl fumarate Mylan. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby (výskyt $> 1\%$) u pacientov liečených dimetylfumarátom boli sčervenanie (3 %) a gastrointestinálne príhody (4 %).

V placebom kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách dostávalo dimetylfumarát 2 513 pacientov počas až 12 rokov s celkovou expozíciou ekvivalentnou 11 318 pacientorokom. Celkovo 1 169 pacientov bolo liečených dimetylfumarátom aspoň 5 rokov a 426 pacientov aspoň 10 rokov. Skúsenosti z nekontrolovaných klinických skúšaní sú konzistentné so skúsenosťami z placebom kontrolovaných klinických skúšaní.

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie vyplývajúce z klinických štúdií, zo štúdií bezpečnosti po uvedení lieku na trh a spontánnych hlásení sú uvedené v tabuľke nižšie.

Nežiaduce reakcie sú uvádzané v podobe MedDRA preferovaných termínov podľa tried orgánových systémov databázy MedDRA. Výskyt nežiaducich reakcií je vyjadrený podľa nasledovných kategórií:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie výskytu
Infekcie a nákazy	Gastroenteritída	Časté
	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)	Neznáme
	<i>Herpes zoster</i>	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfopénia	Časté
	Leukopénia	Časté
	Trombocytopénia	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita	Menej časté
	Anafylaxia	Neznáme
	Dyspnoe	Neznáme
	Hypoxia	Neznáme
	Hypotenzia	Neznáme
	Angioedém	Neznáme
Poruchy nervového systému	Pocit pálenia	Časté

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie výskytu
Poruchy ciev	Sčervenanie	Veľmi časté
	Návaly tepla	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Rhinorea	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Nevoľnosť	Veľmi časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Veľmi časté
	Bolesť brucha	Veľmi časté
	Vracanie	Časté
	Dyspepsia	Časté
	Gastritída	Časté
	Porucha gastrointestinálneho traktu	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferáz	Časté
	Zvýšená hladina alanínaminotransferáz	Časté
	Poškodenie pečene indukované liekom	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Erytém	Časté
	Alopécia	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pocit horúčavy	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Ketóny zistené v moči	Veľmi časté
	Albumín prítomný v moči	Časté
	Znížený počet bielych krviniek	Časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Sčervenanie

V placebom kontrolovaných štúdiách bol u pacientov liečených dimetylfumarátom oproti pacientom na placebe pozorovaný vyšší výskyt sčervenania (34 % oproti 4 %) a návalov tepla (7 % oproti 2 %), v uvedenom poradí. Sčervenanie je obvykle popisované ako sčervenanie alebo nával tepla, ale môže zahŕňať aj iné prejavy (napr. pocit tepla, sčervenanie, svrbenie a pocit pálenia). Sčervenanie bolo u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom sčervenania môže k týmto udalostiam dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby liekom Dimethyl fumarate Mylan. U väčšiny pacientov s výskytom sčervenania išlo o príhody ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Celkovo 3 % pacientov liečených dimetylfumarátom ukončilo liečbu pre reakcie sčervenania. Výskyt závažných prípadov sčervenania, ktoré možno charakterizovať celkovým erytémom, vyrážkou a/alebo pruritom, bol pozorovaný u menej ako 1 % pacientov liečených dimetylfumarátom (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Gastrointestinálne

Výskyt gastrointestinálnych príhod (napr. hnačka [14 % oproti 10 %], nevoľnosť [12 % oproti 9 %], bolesť v hornej časti brucha [10 % oproti 6 %], bolesť brucha [9 % oproti 4 %], vracanie [8 % oproti 5 %] a dyspepsia [5 % oproti 3 %]) bol zvýšený u pacientov liečených dimetylfumarátom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, v uvedenom poradí. Gastrointestinálne príhody boli u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom

gastrointestinálnych príhod môže k týmto príhodám dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby dimetylfumarátom. U väčšiny pacientov boli gastrointestinálne príhody ľahkého až stredne ťažkého stupňa. Štyri percentá (4 %) pacientov liečených dimetylfumarátom ukončili liečbu pre gastrointestinálne príhody. Výskyt závažných gastrointestinálnych príhod, vrátane gastroenteritídy a gastritídy, bol pozorovaný u 1 % pacientov liečených dimetylfumarátom (pozri časť 4.2).

Funkcia pečene

Na základe údajov z placebom kontrolovaných štúdií mala väčšina pacientov so zvýšenou koncentráciou hepatálnych transamináz koncentrácie < 3-násobok horného limitu referenčných hodnôt (ULN). Častejší výskyt zvýšenia hepatálnych transamináz u pacientov liečených dimetylfumarátom v porovnaní s placebom bol pozorovaný primárne počas prvých 6 mesiacov liečby. Zvýšenie koncentrácie alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) \geq 3-násobku horného limitu referenčných hodnôt bolo pozorované u 5 % a 2 % pacientov na placebe a u 6 % a 2 % pacientov liečených dimetylfumarátom. K ukončeniu liečby v dôsledku zvýšenia hepatálnych transamináz došlo v < 1 % prípadov pacientov liečených dimetylfumarátom alebo na placebe. V placebom kontrolovaných štúdiách nebolo pozorované zvýšenie transamináz na \geq 3-násobok ULN pri súčasnom zvýšení celkového bilirubínu na > 2-násobok ULN.

Po uvedení lieku na trh boli po podaní dimetylfumarátu hlásené zvýšenia hladín pečevných enzýmov a prípady poškodenia pečene indukované liekom (zvýšenie hladín transamináz \geq 3-násobok ULN pri súčasnom zvýšení celkového bilirubínu > 2-násobok ULN), ktoré ustúpili po prerušení liečby.

Lymfopénia

V placebom kontrolovaných štúdiách mala väčšina (> 98 %) pacientov pred začiatkom liečby normálne hodnoty lymfocytov. Počas liečby dimetylfumarátom priemerné počty lymfocytov klesli v priebehu prvého roka a následne sa stabilizovali. V priemere došlo k 30 % zníženiu počtu lymfocytov oproti východiskovému stavu. Priemerná hodnota a medián počtu lymfocytov zostali v referenčnom intervale. Počty lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$ boli pozorované u < 1 % pacientov na placebe a u 6 % pacientov liečených dimetylfumarátom. Počty lymfocytov $< 0,2 \times 10^9/l$ boli pozorované u 1 pacienta liečeného dimetylfumarátom a u žiadneho pacienta na placebe.

V klinických štúdiách (kontrolovaných aj nekontrolovaných) malo 41 % pacientov liečených dimetylfumarátom lymfopéniu (definovanú v týchto štúdiách ako $< 0,91 \times 10^9/l$). Mierna lymfopénia (počet lymfocytov $\geq 0,8 \times 10^9/l$ až $< 0,91 \times 10^9/l$) bola pozorovaná u 28 % pacientov; stredne ťažká lymfopénia (počet lymfocytov $\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $< 0,8 \times 10^9/l$) pretrvávajúca najmenej šesť mesiacov bola pozorovaná u 11 % pacientov; ťažká lymfopénia (počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$) pretrvávajúca najmenej šesť mesiacov bola pozorovaná u 2 % pacientov. V skupine s ťažkou lymfopéniou pri pokračujúcej liečbe zostal počet lymfocytov väčšinou na úrovni $< 0,5 \times 10^9/l$.

Okrem toho sa v nekontrolovanej, prospektívnej štúdií po uvedení lieku na trh v 48. týždni liečby dimetylfumarátom (n = 185) počty CD4+ T-lymfocytov mierne (počet $\geq 0,2 \times 10^9/l$ až $< 0,4 \times 10^9/l$) alebo výrazne ($< 0,2 \times 10^9/l$) znížili až u 37 % alebo 6 % pacientov, pričom počet CD8+ T-lymfocytov sa častejšie znížil až u 59 % pacientov s počtom $< 0,2 \times 10^9/l$ a 25 % pacientov s počtom $< 0,1 \times 10^9/l$. V kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách sa u pacientov, ktorí ukončili liečbu dimetylfumarátom s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou referenčného intervalu (LLN), sledovalo obnovenie počtu lymfocytov na úroveň LLN (pozri časť 5.1).

Infekcie, vrátane PML a oportúnnych infekcií

Pri liečbe dimetylfumarátom boli hlásené prípady infekcií JC vírusom (JCV) spôsobujúcich progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu (PML) (pozri časť 4.4). PML môže byť smrteľná alebo môže spôsobiť ťažké zdravotné postihnutie. V jednom klinickom skúšaní sa u jedného pacienta, ktorý užíval dimetylfumarát, vyvinula PML pri dlhotrvajúcej ťažkej lymfopénii (počet lymfocytov prevažne $< 0,5 \times 10^9/l$ po dobu 3,5 roka), prípad bol smrteľný. Po uvedení lieku na trh sa PML tiež vyskytla pri

stredne ťažkej a miernej lymfopénii ($> 0,5 \times 10^9/l$ až $< LLN$, ako je definovaný referenčný interval v miestnom laboratóriu).

V niekoľkých prípadoch PML so stanovením podskupín T-lymfocytov sa v čase diagnózy PML zistilo, že počet CD8+ T-lymfocytov klesol na $< 0,1 \times 10^9/l$, kým zníženie počtu CD4+ T-lymfocytov bolo rôzne (od $< 0,05$ do $0,5 \times 10^9/l$) a viac korelovalo s celkovou závažnosťou lymfopénie ($< 0,5 \times 10^9/l$ až $< LLN$). Následkom toho sa u týchto pacientov zvýšil pomer CD4+/CD8+.

Zdá sa, že dlhotrvajúca stredne ťažká až ťažká lymfopénia zvyšuje riziko PML pri liečbe dimetylfumarátom, PML sa však vyskytla aj u pacientov s miernou lymfopéniou. Okrem toho sa po uvedení lieku na trh väčšina prípadov PML vyskytla u pacientov vo veku > 50 rokov.

V súvislosti s používaním dimetylfumarátu boli hlásené infekcie vyvolané vírusom *herpes zoster*. V prebiehajúcej dlhodobej predĺženej štúdií, v ktorej sa liečilo dimetylfumarátom 1 736 pacientov s SM, sa približne u 5 % vyskytla jedna alebo viac udalostí *herpes zoster*, pričom u väčšiny z nich bola miernej až strednej závažnosti. Väčšina účastníkov štúdie vrátane tých, u ktorých sa vyskytla závažná infekcia vyvolaná vírusom *herpes zoster*, mala počet lymfocytov nad dolnou hranicou referenčnej hodnoty. U väčšiny osôb so súčasným počtom lymfocytov pod LLN bola lymfopénia hodnotená ako stredne ťažká alebo ťažká. Po uvedení lieku na trh nebola väčšina prípadov výskytu infekcie vyvolanej vírusom *herpes zoster* závažná a infekcia po liečbe ustúpila. K dispozícii sú len obmedzené údaje o absolútnom počte lymfocytov (*absolute lymphocyte count*, ALC) u pacientov s infekciou vyvolanou vírusom *herpes zoster* po uvedení lieku na trh. Z hlásení však vyplýva, že sa u väčšiny pacientov vyskytla stredne ťažká ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ až $< 0,8 \times 10^9/l$) alebo ťažká ($< 0,5 \times 10^9/l$ až $0,2 \times 10^9/l$) lymfopénia (pozri časť 4.4).

Laboratórne abnormality

V placebom kontrolovaných štúdiách boli koncentrácie ketónov v moči (1+ alebo vyššie) vyššie u pacientov liečených dimetylfumarátom (45 %) v porovnaní s placebom (10 %). V klinických skúškach neboli pozorované žiadne neočakávané klinické následky.

Koncentrácie 1,25-dihydroxyvitamínu D sa znížili u pacientov liečených dimetylfumarátom v porovnaní s placebom (medián percentuálneho poklesu oproti východiskovej hodnote po 2 rokoch o 25 % v porovnaní s 15 %, v uvedenom poradí), zatiaľ čo koncentrácie paratyroidného hormónu (PTH) sa u pacientov liečených dimetylfumarátom zvýšili v porovnaní s placebom (medián percentuálneho nárastu oproti východiskovej hodnote po 2 rokoch o 29 % v porovnaní s 15 %, v uvedenom poradí). Priemerné hodnoty oboch parametrov zostali v referenčnom intervale hodnôt.

Prechodné zvýšenie priemerných počtov eozinofilov bolo pozorované počas prvých dvoch mesiacoch liečby.

Pediatrická populácia

V 96-týždňovom, otvorenom, randomizovanom, aktívne kontrolovanom skúšaní u pediatrických pacientov s RRRM vo veku od 10 rokov do menej ako 18 rokov (120 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 240 mg dvakrát denne počas zvyšného trvania liečby; populácia v štúdií, $n = 78$) sa bezpečnostný profil u pediatrických pacientov zdal byť podobný ako u predtým sledovaných dospelých pacientov.

Dizajn klinického skúšania u pediatrických pacientov sa líšil od dizajnu klinických skúšaní kontrolovaných placebom u dospelých. Preto nie je možné vylúčiť vplyv dizajnu klinického skúšania na numerické rozdiely v nežiaducich reakciách medzi pediatrickou a dospelou populáciou.

Nasledujúce nežiaduce udalosti boli hlásené u pediatrickej populácie častejšie (≥ 10 %) než u dospelých populácie:

- Bolesť hlavy bola hlásená u 28 % pacientov liečených liekom Dimethyl fumarate Mylan oproti 36 % pacientov liečených interferónom beta-1a.

- Gastrointestinálne poruchy boli hlásené u 74 % pacientov liečených liekom Dimethyl fumarate Mylan oproti 31 % pacientov liečených interferénom beta-1a. Spomedzi nich boli pri lieku Dimethyl fumarate Mylan najčastejšie hlásené bolesti brucha a vracanie.
- Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína boli hlásené u 32 % pacientov liečených liekom Dimethyl fumarate Mylan oproti 11 % pacientov liečených interferénom beta-1a. Spomedzi nich boli pri lieku Dimethyl fumarate Mylan najčastejšie hlásené orofaryngálna bolesť a kašeľ.
- Dysmenorea bola hlásená u 17 % pacientok liečených liekom Dimethyl fumarate Mylan oproti 7 % pacientok liečených interferénom beta-1a.

V malej, otvorenej, nekontrolovanej štúdií v trvaní 24 týždňov u pediatrických pacientov s RRSM vo veku 13 rokov až 17 rokov (120 mg dvakrát denne počas 7 dní a následne 240 mg dvakrát denne počas zvyšného trvania liečby; populácia pre hodnotenie bezpečnosti, n = 22), po ktorej nasledovala 96-týždňová predĺžená štúdia (240 mg dvakrát denne; populácia pre hodnotenie bezpečnosti, n = 20), sa bezpečnostný profil zdal byť podobný profilu pozorovanému u dospelých pacientov.

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov u detí vo veku od 10 rokov do 12 rokov. Bezpečnosť a účinnosť lieku Dimethyl fumarate Mylan u detí vo veku do 10 rokov neboli doteraz stanovené.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené prípady predávkovania dimetylfumarátom. Príznaky popisované v týchto prípadoch boli konzistentné so známym profilom nežiaducich reakcií dimetylfumarátu. Nie sú známe žiadne terapeutické intervencie, ktoré by mohli zlepšiť elimináciu dimetylfumarátu, a nie je známe ani antidotum. V prípade predávkovania sa odporúča na základe klinickej indikácie iniciovať symptomatickú podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, iné imunosupresíva, ATC kód: L04AX07

Mechanizmus účinku

Mechanizmus terapeutických účinkov dimetylfumarátu pri roztrúsenej skleróze nie je ešte úplne známy. Predklinické štúdie naznačujú, že farmakodynamické pôsobenie dimetylfumarátu primárne sprostredkúva aktivácia transkripčnej dráhy nukleárneho faktora (erytroidný 2) typu 2 (Nrf2). Dimetylfumarát preukázateľne vyvoláva u pacientov zosilnený účinok Nrf2-dependenčných antioxidantných génov (napr. NAD(P)H dehydrogenáza, chinónová oxidoreduktáza 1; [(NQO)]).

Farmakodynamické účinky

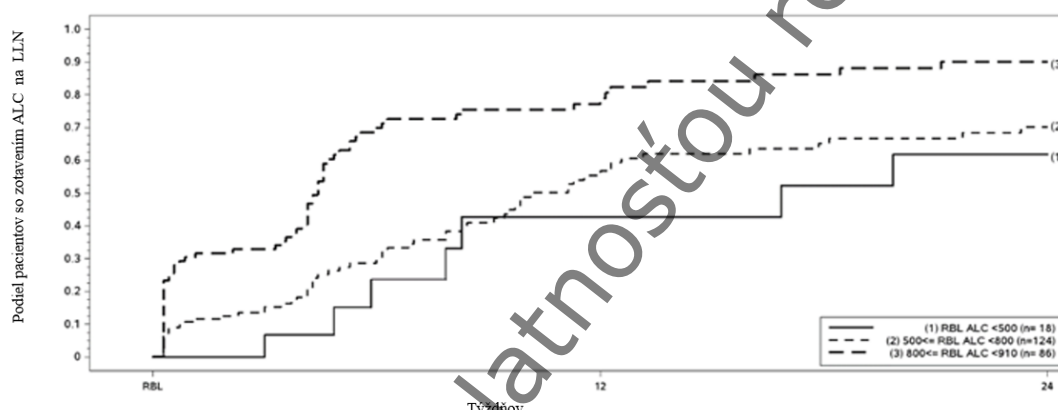
Účinky na imunitný systém

V predklinických a klinických štúdiách boli preukázané protizápalové a imunomodulačné vlastnosti dimetylfumarátu. Dimetylfumarát a monometylfumarát, primárny metabolit dimetylfumarátu, v predklinických modeloch významne redukovali zápalovými stimulmi indukovanú aktiváciu imunitných buniek a následné uvoľňovanie prozápalových cytokínov. V klinických štúdiách u pacientov s psoriázou dimetylfumarát ovplyvňoval lymfocytárne fenotypy prostredníctvom down-regulácie prozápalových cytokínových profilov (T_H1, T_H17) a pôsobil na protizápalovú produkciu (T_H2). Dimetylfumarát prejavoval terapeutickú aktivitu vo viacerých modeloch zápalového a neurozápalového poškodenia. V štúdiách 3. fázy u pacientov s SM (DEFINE, CONFIRM

a ENDORSE) sa po nasadení dimetylfumarátu znížili počas prvého roka priemerné počty lymfocytov v priemere približne o 30 % oproti východiskovému stavu a potom sa ustálili. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí ukončili liečbu dimetylfumarátom s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou referenčného intervalu (LLN, 910 buniek/mm³), sledovalo obnovenie počtu lymfocytov na úroveň LLN.

Na obrázku 1 je znázornený podiel pacientov, u ktorých sa na základe Kaplanovej-Meierovej metódy odhaduje dosiahnutie LLN bez dlhotrvajúcej ťažkej lymfopénie. Východisková hodnota zotavenia (*recovery baseline*, RBL) bola definovaná ako posledný ALC počas liečby pred ukončením liečby dimetylfumarátom. Odhadované podiely pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou lymfopéniou pri RBL, ktorí sa zotavili na LLN (ALC $\geq 0,9 \times 10^9/l$) v 12 a 24. týždni, sú uvedené v tabuľke 1, tabuľke 2 a tabuľke 3 s 95 % bodovými intervalmi spoľahlivosti. Štandardná chyba odhadu funkcie prežívania podľa Kaplan-Meiera je vypočítaná pomocou Greenwoodovho vzorca.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova metóda; podiel pacientov so zotavením na ≥ 910 buniek/mm³ LLN od východiskovej hodnoty zotavenia (RBL)



Počet pacientov v ohrození	12. týždeň	24. týždeň
RBL: ALC < 500 buniek/mm ³	6	4
RBL: ALC ≥ 500 až < 800 buniek/mm ³	33	17
RBL: ALC ≥ 800 až < 910 buniek/mm ³	12	4

Tabuľka 1: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov s miernou lymfopéniou vo východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahnu LLN, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou

Počet pacientov s miernou lymfopéniou ^a s rizikom	Východisková hodnota n=86	12. týždeň n=12	24. týždeň n=4
Podiel tých, ktorí dosiahli LLN (95 % IS)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pacienti s ALC < 910 a ≥ 800 buniek/mm³ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

Tabuľka 2: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov so stredne ťažkou lymfopéniou vo východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahli LLN, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou

Počet pacientov so stredne ťažkou lymfopéniou ^a s rizikom	Východisková hodnota n=124	12. týždeň n=33	24. týždeň n=17
Podiel tých, ktorí dosiahli LLN (95 % IS)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pacienti s ALC < 800 a ≥ 500 buniek/mm³ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

Tabuľka 3: Kaplanova-Meierova metóda; odhadovaný podiel pacientov s ťažkou lymfopéniou vo východiskovej hodnote zotavenia (RBL), ktorí dosiahli LLN, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou

Počet pacientov s ťažkou lymfopéniou ^a s rizikom	Východisková hodnota n=18	12. týždeň n=6	24. týždeň n=4
Podiel tých, ktorí dosiahli LLN (95 % IS)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pacienti s ALC < 500 buniek/mm³ pri RBL, po vylúčení pacientov s dlhotrvajúcou ťažkou lymfopéniou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli vykonané dve dvojročné randomizované dvojito zaslepené placebo kontrolované štúdie (DEFINE) s 1 234 subjektmi a CONFIRM s 1 417 pacientmi) na pacientoch s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou (RRMS). Pacienti s progresívnou formou SM neboli do týchto štúdií zahrnuté.

Účinnosť (pozri tabuľku nižšie) a bezpečnosť boli preukázané na subjektoch so skóre na rozšírenej stupnici stavu invalidity (EDSS) v rozsahu od 0 do 5 vrátane, u ktorých došlo najmenej k 1 relapsu v roku pred randomizáciou alebo do 6 týždňov pred randomizáciou im bolo urobené vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou (MR), ktoré preukázalo aspoň jednu gadolínium zvýraznenú (Gd+) léziu. Štúdia CONFIRM mala zaslepeného hodnotiteľa (t. j. skúšajúci lekár/investigátor hodnotiaci reakcie na skúšané liečivo bol zaslepený) a ako referenčnú porovnávaciu látku glatirameracetát.

V DEFINE mali pacienti nasledujúce stredné hodnoty vstupných parametrov: vek 39 rokov, dĺžka ochorenia 7,0 rokov, EDSS skóre 2,0. Navyše, 16 % pacientov malo EDSS skóre > 3,5; 28 % malo ≥ 2 relapsy v predchádzajúcom roku a 42 % dostávalo už predtým inú schválenú liečbu SM. V skupine MR 36 % pacientov zaradených do štúdie malo na začiatku Gd+ lézie (priemerný počet Gd+ lézií 1,4).

V CONFIRM mali pacienti nasledujúce stredné hodnoty vstupných parametrov: vek 37 rokov, dĺžka ochorenia 6,0 rokov, EDSS skóre 2,5. Navyše, 17 % pacientov malo EDSS skóre > 3,5; 32 % malo ≥ 2 relapsy v predchádzajúcom roku a 30 % dostávalo už predtým inú schválenú liečbu SM. V skupine MR 45 % pacientov zaradených do štúdie malo na začiatku Gd+ lézie (priemerný počet Gd+ lézií 2,4).

V porovnaní s placebo preukazovali subjekty liečené dimetylfumarátom klinicky a štatisticky významné zníženie týchto ukazovateľov: primárneho ukazovateľa v štúdiu DEFINE, podielu relapsujúcich pacientov po 2 rokoch, a primárneho ukazovateľa v štúdiu CONFIRM, ročného výskytu relapsov (ARR) po 2 rokoch.

ARR pacientov na glatirameracetáte bol 0,286 a na placebe 0,401 v štúdiu CONFIRM, čo zodpovedá 29 % zníženiu (p = 0,013) a je v súlade so schválenými informáciami o lieku.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetylfumarát 240 mg dvakrát denne	Placebo	Dimetylfumarát 240 mg dvakrát denne	Glatirameracetát
Klinické ukazovatele^a					
Počet pacientov	408	410	363	359	350
Ročný výskyt relapsov	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Pomer výskytov (95 % IS, interval spoľahlivosti)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Podiel relapsujúcich	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Pomer rizika (95 % IS)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetylfumarát 240 mg dvakrát denne	Placebo	Dimetylfumarát 240 mg dvakrát denne	Glatiramer- acetát
Podiel s 12-týždennou potvrdenou progresiou invalidity	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Pomer rizika (95 % IS)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Podiel s 24-týždennou potvrdenou progresiou invalidity	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Pomer rizika (95 % IS)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MR ukazovatele^b					
Počet pacientov	165	152	144	147	161
Priemerný (medián) počet nových alebo novozväčšených T2 lézií v priebehu 2 rokov	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Priemerný pomer počtu lézií (95 % IS)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Priemerný (medián) počet Gd zvýraznených lézií po 2 rokoch	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Miera pravdepodobnosti (95 % IS)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Priemerný (medián) počet nových T1 hypointenzných lézií v priebehu 2 rokov	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Priemerný pomer počtu lézií (95 % IS)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aVšetky analýzy klinických ukazovateľov prebehli v rámci liečby; ^bMRI analýza vychádzala z MRI skupiny pacientov.

*p-hodnota < 0,05; **p-hodnota < 0,01; ***p-hodnota < 0,0001; #štatisticky nevýznamné.

Do otvorenej nekontrolovanej 8-ročnej predĺženej štúdie (ENDORSE) bolo zaradených 1 736 vhodných pacientov s RRMS z pivotných štúdií (DEFINE a CONFIRM). Primárnym cieľom štúdie bolo posúdiť dlhodobú bezpečnosť dimetylfumarátu u pacientov s RRMS. Z 1 736 pacientov bola približne polovica (909, 52 %) liečená 6 rokov alebo dlhšie. 501 pacientov bolo nepretržite liečených dimetylfumarátom 240 mg dvakrát denne vo všetkých 3 štúdiách a 249 pacientov, ktorí predtým dostávali placebo v štúdiách DEFINE a CONFIRM, bolo liečených dávkou 240 mg dvakrát denne v štúdiu ENDORSE. Pacienti s dávkou dvakrát denne nepretržite, boli liečení až 12 rokov.

Počas štúdie ENDORSE viac ako polovica všetkých pacientov liečených dimetylfumarátom 240 mg dvakrát denne nemala relaps. U pacientov liečených nepretržite dvakrát denne vo všetkých 3 štúdiách bolo upravené ARR 0,187 (95 % IS: 0,156; 0,224) v štúdiách DEFINE a CONFIRM a 0,141 (95 % IS: 0,119; 0,167) v štúdiu ENDORSE. U pacientov, ktorí predtým dostávali placebo sa upravené ARR znížilo z 0,330 (95 % IS: 0,266; 0,408) v štúdiách DEFINE a CONFIRM na 0,149 (95 % IS: 0,116; 0,190) v štúdiu ENDORSE.

V štúdiu ENDORSE sa u väčšiny pacientov (> 75 %) nepotvrdila progresia invalidity (meraná ako 6-mesačná trvalá progresia invalidity). Súhrnné výsledky z troch štúdií preukázali, že pacienti liečení dimetylfumarátom mali konzistentnú a nízku mieru potvrdennej progresie invalidity s miernym

zvýšením priemerného skóre EDSS v celej štúdií ENDORSE. Hodnotenia MRI (do 6. roku, vrátane 752 pacientov, ktorí boli predtým zaradení do kohorty MRI štúdií DEFINE a CONFIRM, ukázali, že väčšina pacientov (približne 90 %) nemala žiadne gadolínium zvýraznené lézie. Počas 6 rokov zostal ročný upravený priemerný počet nových alebo novo zväčšených T2 lézií a nových T1 lézií nízky.

Účinnosť u pacientov s vysokou aktivitou ochorenia:

V podskupine pacientov s vysokou aktivitou ochorenia v štúdiách DEFINE a CONFIRM bol pozorovaný konzistentný účinok liečby na relapsy, zatiaľ čo účinok na udržanie progresie invalidity do 3 mesiacov nebol jasne preukázaný. Pre potreby štruktúry týchto štúdií bolo vysokoaktívne ochorenie definované nasledovne:

- pacienti s 2 alebo viacerými relapsmi počas jedného roka a s jednou alebo viacerými Gd-zvýraznenými léziami na MRI mozgu (n = 42 v DEFINE; n = 51 v CONFIRM) alebo
- pacienti nereagujúci na riadnu a adekvátnu liečbu (najmenej jeden rok trvajúca liečba) interferénom beta, mali najmenej 1 relaps počas liečby v predchádzajúcom roku a najmenej 9 T2-hyperintenzívnych lézií na kraniálnom MRI alebo najmenej 1 Gd-zvýraznenú léziu, prípadne pacienti s nezmeneným alebo zvýšeným počtom relapsov v predchádzajúcom roku pri porovnaní s predchádzajúcimi 2 rokmi (n = 177 v DEFINE; n = 141 v CONFIRM).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Dimethyl fumarate Mylan u pediatrickej populácie s RRSM boli hodnotené v randomizovanej, otvorenej, aktívne kontrolovanej (interferénom beta-1a) štúdií dvoch paralelných skupín pacientov s RRSM vo veku od 10 rokov do 18 rokov. Randomizovaných bolo stopäťdesiat pacientov na liečbu dimetylfumarátom (240 mg perorálne dvakrát denne) alebo interferénom beta-1a (30 µg i.m. jedenkrát za týždeň) počas 96 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov bez nových alebo novozväčšených hyperintenzívnych lézií T2 na snímkach MRI mozgu v 96. týždni. Hlavným sekundárnym koncovým ukazovateľom bol počet nových alebo novozväčšených T2 hyperintenzívnych lézií na snímkach MRI mozgu v 96. týždni. Keďže pre primárny koncový ukazovateľ neboli vopred naplánované žiadne potvrdzujúce hypotézy, uvádzajú sa opisné štatistiky.

Podiel pacientov v populácii so zámerom liečiť (*intention to treat*, ITT) bez nových alebo novozväčšených T2 MRI lézií v 96. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou bol 12,8 % v skupine s dimetylfumarátom oproti 2,8 % v skupine s interferénom beta-1a. Priemerný počet nových alebo novozväčšených T2 lézií v 96. týždni v porovnaní s východiskovým stavom, upravený podľa východiskového počtu T2 lézií a veku (populácia ITT bez pacientov, ktorí nepodstúpili vyšetrenie MRI), bol 12,4 pri dimetylfumaráte a 32,6 pri interferóne beta-1a.

Pravdepodobnosť klinického relapsu do konca obdobia 96-týždňovej otvorenej štúdie bola 34 % v skupine s dimetylfumarátom a 48 % v skupine s interferénom beta-1a.

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov (vo veku od 13 rokov do menej ako 18 rokov), ktorým bol podávaný Dimethyl fumarate Mylan, bol kvalitatívne zhodný s profilom, ktorý sa predtým pozoroval u dospelých pacientov (pozri časť 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri perorálnom podávaní dimetylfumarátu dochádza k rýchlej predsystémovej hydrolýze účinkom esteráz a k premene na primárny metabolit, monometylfumarát, ktorý je tiež aktívny. Po perorálnom podaní dimetylfumarátu dimetylfumarát v plazme nemožno kvantifikovať. Všetky farmakokinetické analýzy pre dimetylfumarát sa preto robia na základe koncentrácií monometylfumarátu v plazme. Farmakokinetické údaje boli získané od pacientov s roztrúsenou sklerózou a od zdravých dobrovoľníkov.

Absorpcia

T_{max} monometylfumarátu je 2 až 2,5 hodín. Keďže tvrdé gastrorezistentné kapsuly lieku Dimethyl fumarate Mylan obsahujú pelety, ktoré sú chránené enterosolventným obalom, k absorpcii dochádza, až keď opustia žalúdok (obvykle za menej ako 1 hodinu). Pri podaní 240 mg dvakrát denne s jedlom bol medián maximálnej koncentrácie (C_{max}) 1,72 mg/l a celková expozícia vyjadrená ako plocha pod krivkou (AUC) 8,02 h.mg/l u pacientov s roztrúsenou sklerózou. Celkovo sa C_{max} a AUC v skúšanom rozsahu dávok (120 mg až 360 mg) zvyšovali približne priamo úmerne s dávkou. Pacientom s roztrúsenou sklerózou boli dve 240 mg dávky podané s časovým odstupom 4 hodín v rámci dávkovacieho režimu trikrát denne. To vyvolalo minimálnu akumuláciu expozície so zvýšením mediánu C_{max} 12 % v porovnaní s dávkovaním dvakrát denne (1,72 mg/l pre dávkovanie dvakrát denne v porovnaní s 1,93 mg/l pri dávkovaní trikrát denne) bez akýchkoľvek bezpečnostných dôsledkov.

Jedlo nemá na expozíciu dimetylfumarátu klinicky významný účinok. Dimetylfumarát sa však má užívať s jedlom kvôli zlepšeniu tolerancie s ohľadom na sčervenanie a gastrointestinálne nežiaduce udalosti (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem po perorálnom podaní 240 mg dimetylfumarátu sa pohybuje medzi 60 l a 90 l. Proteíny v ľudskej plazme viažu 27 % až 40 % monometylfumarátu.

Biotransformácia

U ľudí je dimetylfumarát vo veľkej miere metabolizovaný, pričom v moči sa v nezmenenej forme dimetylfumarátu vylúči menej ako 0,1 % dávky. Skôr, ako sa dostane do systémovej cirkulácie, metabolizovanie začína účinkom esteráz, ktoré sú prítomné v gastrointestinálnom trakte, v krvi a tkanivách. Ďalej sa metabolizuje cyklom trikarboxylových kyselín bez účasti systému cytochrómu P450 (CYP). V štúdií s jednou dávkou 240 mg ^{14}C -dimetylfumarátu bola zistená v krvnej plazme glukóza ako prevažujúci metabolit. Iné obehové metabolity boli kyselina fumarová, kyselina citrónová a monometylfumarát. Metabolická dráha kyseliny fumarovej zahŕňa cyklus trikarboxylových kyselín, pričom ako primárna cesta eliminácie slúži vydychovanie CO_2 .

Eliminácia

Vydychovanie CO_2 je primárnou cestou vylučovania dimetylfumarátu z tela, vylúči sa ním 60 % dávky. Eliminácia renálnou a fekálnou cestou sú sekundárne spôsoby eliminácie, ktorými sa vylúči 15,5 % a 0,9 % dávky, v uvedenom poradí.

Terminálny polčas monometylfumarátu je krátky (asi 1 hodina) a po 24 hodinách u väčšiny jedincov už v systéme necirkuluje žiadny monometylfumarát. Nepochádza k akumulácii pôvodného liečiva alebo monometylfumarátu ani po viacerých dávkach dimetylfumarátu v terapeutickom režime.

Linearita

Expozícia dimetylfumarátu sa zväčšuje približne lineárne s dávkou ako pri jednorazovej dávke, tak i pri viacnásobných dávkach v skúšanom rozsahu 120 mg až 360 mg.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Hoci na základe výsledkov analýzy Variance (ANOVA) je u pacientov s RRSM hlavným faktorom expozície (C_{max} a AUC) telesná hmotnosť, v klinických štúdiách nemala vplyv na hodnotené kritériá bezpečnosti a účinnosti.

Pohlavie a vek nemali významný klinický vplyv na farmakokinetiku dimetylfumarátu. Farmakokinetika nebola skúmaná u pacientov vo veku 65 rokov a viac.

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil dimetylfumarátu 240 mg dvakrát denne sa hodnotil v malej, nezaspenej, nekontrolovanej štúdiu u pediatrických pacientov s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou (RRSM) vo veku 13 až 17 rokov (n = 21). Farmakokinetika dimetylfumarátu u týchto dospievajúcich pacientov bola podobná profilu predtým pozorovanému u dospelých pacientov (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $AUC_{0-12hod}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, čo zodpovedalo celkovej dennej AUC, ktorá bola 7,24 h.mg/l).

Porucha funkcie obličiek

Pretože je renálna cesta iba sekundárnym spôsobom vylučovania dimetylfumarátu a podieľa sa na menej ako 16 % podanej dávky, hodnotenie farmakokinetiky u jednotlivcov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnilo.

Porucha funkcie pečene

Keďže sú dimetylfumarát a monometylfumarát metabolizované esterázami bez účasti systému CYP450, hodnotenie farmakokinetiky u jednotlivcov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnilo.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie popísané v častiach Toxikológia a Reprodukčná toxicita nižšie neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované na zvieratách s expozičnými hladinami podobnými klinickým expozičným hladinám.

Mutagenéza

Dimetylfumarát a monometylfumarát boli negatívne v sérii *in vitro* analýz (Ames, chromozomálne odchýlky v cicavčích bunkách). Dimetylfumarát bol negatívny v *in vivo* štúdiu mikronuklea na potkanoch.

Karcinogenéza

Štúdie karcinogenity dimetylfumarátu v trvaní do 2 rokov boli uskutočnené na myšiach a potkanoch. Dimetylfumarát bol podávaný perorálne v dávkach 25, 75, 200 a 400 mg/kg/deň u myší a v dávkach 25, 50, 100 a 150 mg/kg/deň u potkanov.

U myší sa zvýšil výskyt renálneho tubulárneho karcinómu pri dávke 75 mg/kg/deň, pri expozícii (AUC) ekvivalentnej odporúčanej dávke u ľudí. U potkanov sa zvýšil výskyt renálneho tubulárneho karcinómu a adenómu z Leydigových buniek semenníkov pri dávke 100 mg/kg/deň, čo je približne dvakrát vyššia expozícia ako odporúčaná dávka u ľudí. Význam týchto zistení pokiaľ ide o riziko u ľudí nie je známy.

Výskyt skvamocelulárneho papilómu a karcinómu bezžľazovej časti žalúdka (predžalúdka) sa zvýšil u myší pri expozícii ekvivalentnej odporúčanej dávke u ľudí a u potkanov pri expozícii nižšej, ako je odporúčaná dávka u ľudí (na základe AUC). Predžalúdok hlodavcov nemá náprotivok u ľudí.

Toxikológia

Predklinické štúdie na hlodavcoch, králikoch a opiciach sa uskutočnili so suspenziou dimetylfumarátu (dimetylfumarát v 0,8 % hydroxypropylmetylcelulóze) podávanej perorálnou sondou do žalúdka. Uskutočnila sa chronická štúdia na psoch, počas ktorej bola perorálne podávaná kapsula dimetylfumarátu.

Po opakovanom perorálnom podávaní dimetylfumarátu myšiam, potkanom, psom a opiciam boli pozorované zmeny na obličkách. U všetkých druhov bola pozorovaná regenerácia tubulárneho epitelu obličiek, naznačujúca možnosť poškodenia. U potkanov celoživotné dávkovanie viedlo k hyperplázii renálnych tubúl (2-ročná štúdia). U psov, ktorí dostávali denné perorálne dávky dimetylfumarátu počas 11 mesiacov sa vypočítaná hladina dávky, pri ktorej sa pozorovala kortikálna atrofia, rovnala trojnásobku odporúčanej dávky na základe AUC. U opíc, ktoré dostávali denné perorálne dávky

dimetylfumarátu počas 12 mesiacov, sa pozorovala nekróza jednotlivých buniek pri dávke rovnajúcej sa dvojnásobku odporúčanej dávky na základe AUC. Intersticiálna fibróza a kortikálna atrofia sa pozorovali pri dávke šesťkrát vyššej, ako je odporúčaná dávka na základe AUC. Význam týchto zistení pre človeka nie je známy.

V semenníkoch psov a potkanov bola pozorovaná degenerácia semenotvorného epitelu. Tieto zistenia boli pozorované pri približne odporúčanej dávke u potkanov a pri 3-násobku odporúčanej dávky u psov (na základe AUC). Význam týchto zistení pre človeka nie je známy.

V predžalúdku myši a potkanov boli v štúdiách trvajúcich 3 mesiace alebo dlhšie pozorované hyperplázia skvamózneho epitelu a hyperkeratóza, zápal, skvamocelulárny papilóm a karcinóm. Predžalúdok myši a potkanov nemá náprotivok u ľudí.

Reprodukčná toxicita

Perorálne podávanie dimetylfumarátu potkaním samcom pri dávke 75, 250 a 375 mg/kg/deň pred párením a počas párenia nemalo žiadny vplyv na samčiu plodnosť ani pri najvyššej testovanej dávke (najmenej 2-násobok dávky odporúčanej na základe AUC). Perorálne podávanie dimetylfumarátu potkaním samiciam pri dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň pred párením a počas párenia a pokračujúce po 7. deň gravidity vyvolalo zníženie počtu štádií ruje za 14 dní a zvýšenie počtu zvierat s predĺženou rujou pri najvyššej testovanej dávke (11-násobok dávky odporúčanej na základe AUC). Tieto zmeny však neovplyvnili plodnosť ani počet produkovaných životaschopných plodov.

Ukázalo sa, že dimetylfumarát prestupuje placentárnou membránou do krvi plodu u potkanov a králikov, s pomermi plodovej koncentrácie ku koncentrácii v materskej plazme 0,48 až 0,64 k 0,1, v uvedenom poradí. U potkanov a králikov neboli malformácie pozorované pri žiadnej dávke. Podávanie dimetylfumarátu v perorálnych dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň gravidným potkaním samiciam v období organogenézy vyvolalo u samíc nežiaduce účinky pri 4-násobku dávky odporúčanej na základe AUC a nízku hmotnosť plodu a oneskorenú osifikáciu (členkových článkov a prstových článkov zadných nôh) pri 11-násobku odporúčanej dávky na základe AUC. Nižšia hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia boli považované za následok toxicity u samíc (znížená telesná hmotnosť a spotreba potravy).

Perorálne podávanie dimetylfumarátu pri dávkach 25, 75 a 150 mg/kg/deň gravidným samiciam králika počas organogenézy nemalo žiadny vplyv na vývoj embrya a plodu a pri 7-násobku odporúčanej dávky spôsobilo zníženie telesnej hmotnosti matiek a vyšší výskyt potratov pri 16-násobku odporúčanej dávky na základe AUC.

Perorálne podávanie dimetylfumarátu pri dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň potkanom počas gravidity a laktácie spôsobilo zníženie telesnej hmotnosti F1 potomstva a oneskorenie sexuálnej zrelosti u F1 samcov pri 11-násobku dávky odporúčanej na základe AUC. U F1 potomstva nebol pozorovaný žiadny vplyv na plodnosť. Zníženie telesnej hmotnosti potomstva bolo považované za následok toxicity u samíc.

Dve štúdie toxicity na mladých potkanoch s denným perorálnym podávaním dimetylfumarátu od 28. postnatálneho dňa (*postnatal day*, PND) do 90. - 93. PND (čo zodpovedá približne veku 3 rokov a viac u ľudí) odhalili podobné toxicity na cieľové orgány, obličky a predžalúdok, aké sa pozorovali u dospelých zvierat. V prvej štúdii dimetylfumarát neovplyvnil vývoj, neurobehaviorálne príznaky, ani samčiu a samičiu plodnosť pri najvyššej dávke až 140 mg/kg/deň (približne 4,6-násobok odporúčanej dávky u ľudí podľa obmedzených údajov o AUC u pediatrických pacientov). Podobne sa v druhej štúdii nepozorovali u samcov mladých potkanov žiadne účinky na samčie reprodukčné a prídavné orgány pri najvyššej dávke dimetylfumarátu až 375 mg/kg/deň (približne 15-násobok predpokladanej AUC pri odporúčanej dávke u pediatrických pacientov). U samcov mladých potkanov sa však prejavil znížený obsah kostných minerálov a znížená kostná denzita v stehennej kosti a bedrových stavcoch. Zmeny v hustote kostí sa tiež pozorovali u mladých potkanov po perorálnom podaní diroximel fumarátu, ďalšieho esteru kyseliny fumarovej, ktorý sa *in vivo* metabolizuje na rovnaký aktívny metabolit monometyl fumarát. Hladina bez pozorovaného nežiadúceho účinku (*no*

observable adverse effect level, NOAEL) denzitometrických zmien u mladých potkanov odpovedá približne 1,5-násobku predpokladanej AUC pri odporúčanej dávke u pediatrických pacientov. Súvislosť účinkov na kosti a nižšej telesnej hmotnosti je možná, ale priamy účinok sa nedá vylúčiť. Zistenia týkajúce sa kostí majú pre dospelých pacientov obmedzený význam. Význam pre pediatrických pacientov nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly (pelety s enterosolventným obalom)

mikrokryštalická celulóza
kroskarmelóza, sodná soľ
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
stearát horečnatý
kopolymér kyseliny metakrylovej a metylmetakrylátu (1 : 1)
kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1 : 1), 30 % disperzia
trietylitrát
mastenec

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
modrá FD&C #2 (E132)
žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

Potlač kapsuly (čierny atrament)

šelak
propylénglykol
hydroxid amónny
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Fľaša po otvorení 180 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly: 14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl v PVC/PE/PVdC hliníkových blistrových baleniach a blistrových baleniach s jednotlivou dávkou a biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (*High density polyethylene*, HDPE) s bielym nepriehľadným

polypropylénovým skrutkovacím uzáverom s indukčne tesniacou hliníkovou vložkou obsahujúce 14 alebo 60 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.

240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly: 56 alebo 168 tvrdých gastrorezistentných kapsúl v PVC/PE/PVdC hliníkových blistrových baleniach a blistrových baleniach s jednotlivou dávkou a biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (*High density polyethylene*, HDPE) s bielym nepriehľadným polypropylénovým skrutkovacím uzáverom s indukčne tesniacou hliníkovou vložkou obsahujúce 56 alebo 168 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

EU/1/22/1634/001
EU/1/22/1634/002
EU/1/22/1634/003
EU/1/22/1634/004

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

EU/1/22/1634/005
EU/1/22/1634/006
EU/1/22/1634/007
EU/1/22/1634/008
EU/1/22/1634/009
EU/1/22/1634/010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. mája 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/a.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road,
Dublin 13
Írsko

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Maďarsko

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1, Bad Homburg
61352 Hesse
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg gastrorezistentné kapsuly
dimetylfumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 120 mg dimetylfumarátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Gastrorezistentné kapsuly

14 gastrorezistentných kapsúl

14 × 1 gastrorezistentná kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1634/001
EU/1/22/1634/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg gastrorezistentné kapsuly
dimetylfumarát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Ireland Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Perorálne použitie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg gastrorezistentné kapsuly
dimetylfumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 240 mg dimetylfumarátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Gastrorezistentné kapsuly

56 gastrorezistentných kapsúl
65 × 1 gastrorezistentná kapsula
168 gastrorezistentných kapsúl
168 × 1 gastrorezistentná kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1634/005
EU/1/22/1634/006
EU/1/22/1634/007
EU/1/22/1634/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg gastrorezistentné kapsuly
dimetylfumarát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan Ireland Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Perorálne použitie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTRONOM OBALE

ŠKATUĽKA A ŠTÍTOK NA FľaŠU

1. NÁZOV LIEKU

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg gastrorezistentné kapsuly
dimetylfumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 120 mg dimetylfumarátu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Gastrorezistentné kapsuly

14 gastrorezistentných kapsúl

60 gastrorezistentných kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po otvorení: 180 dní

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1634/003
EU/1/22/1634/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUEKA A ŠTÍTOK NA FEAŠU

1. NÁZOV LIEKU

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg gastrorezistentné kapsuly
dimetylfumarát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 240 mg dimetylfumarátu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Gastrorezistentné kapsuly

56 gastrorezistentných kapsúl

168 gastrorezistentných kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po otvorení: 180 dní

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1634/009
EU/1/22/1634/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

B. PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly Dimethyl fumarate Mylan 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly dimetylfumarát (dimethyl fumarate)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Dimethyl fumarate Mylan a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Dimethyl fumarate Mylan
3. Ako užívať Dimethyl fumarate Mylan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Dimethyl fumarate Mylan
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Dimethyl fumarate Mylan a na čo sa používa

Čo je Dimethyl fumarate Mylan

Dimethyl fumarate Mylan je liek obsahujúci liečivo dimetylfumarát.

Na čo sa Dimethyl fumarate Mylan používa

Dimethyl fumarate Mylan sa používa na liečbu relaps-remitujúcej roztrúsenej sklerózy (sclerosis multiplex, SM) u pacientov vo veku od 13 rokov.

SM je dlhodobé ochorenie postihujúce centrálny nervový systém (CNS), vrátane mozgu a miechy. Relaps-remitujúca SM je charakterizovaná opakovanými atakmi (relapsmi) príznakov súvisiacich s nervovým systémom. Príznaky sú u jednotlivých pacientov rôzne, ale k typickým príznakom patria ťažkosti s chôdzou, pocit straty rovnováhy a ťažkosti s videním (napr. rozmazané alebo dvojité videnie). Tieto príznaky môžu po skončení relapsu úplne vymiznúť, ale niektoré ťažkosti môžu pretrvávať.

Ako Dimethyl fumarate Mylan pôsobí

Dimethyl fumarate Mylan pravdepodobne pôsobí tak, že zamedzuje obrannému systému tela poškodzovať váš mozog a miechu. Tým môže pomôcť oddialiť budúce zhoršovanie vašej SM.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Dimethyl fumarate Mylan

Neužívajte Dimethyl fumarate Mylan

- **ak ste alergický na dimetylfumarát** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- **ak u vás existuje podozrenie, že máte zriedkavé infekčné ochorenie mozgu, ktoré sa nazýva progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML), alebo ak vám bola PML potvrdená.**

Upozornenia a opatrenia

Dimethyl fumarate Mylan môže ovplyvniť **počet bielych krviniek, obličky a pečeň**. Skôr, ako začnete užívať Dimethyl fumarate Mylan, váš lekár vám vyšetří krv kvôli zisteniu počtu bielych krviniek a skontroluje vám funkciu obličiek a pečene. Tieto vyšetrenia vám bude váš lekár robiť pravidelne počas liečby. Ak vám počet bielych krviniek počas liečby klesá, váš lekár môže zväziť ďalšie vyšetrenia alebo prerušiť vašu liečbu.

Povedzte svojmu lekárovi skôr, ako začnete užívať Dimethyl fumarate Mylan, ak máte:

- ťažké ochorenie **obličiek**,
- ťažké ochorenie **pečene**,
- ochorenie **žalúdka** alebo **čriev**,
- závažnú **infekciu** (napr. zápal pľúc).

Pri liečbe liekom Dimethyl fumarate Mylan sa môže vyskytnúť *herpes zoster* (pásový opar).

V niektorých prípadoch sa vyskytli závažné komplikácie. Ak máte podozrenie, že máte akékoľvek príznaky pásového oparu, **okamžite o tom informujte svojho lekára**.

Ak ste presvedčení, že sa u vás roztrúsená skleróza (SM) zhoršuje (napríklad slabosť alebo zmeny videnia), alebo ak spozorujete akékoľvek nové príznaky, okamžite sa poraďte s lekárom, pretože to môžu byť príznaky zriedkavého infekčného ochorenia mozgu, ktoré sa nazýva progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). PML je vážne ochorenie, ktoré môže mať za následok ťažké zdravotné postihnutie alebo smrť.

V prípade lieku obsahujúceho dimetylfumarát používaného na liečbu psoriázy (kožné ochorenie) v kombinácii s inými esterami kyseliny fumarovej bola hlásená zriedkavá, ale závažná porucha funkcie obličiek (Fanconiho syndróm). Ak spozorujete, že viac močíte, máte veľký smäd a pijete viac ako zvyčajne, zdá sa vám, že máte slabé svaly, zlomíte si kosť alebo máte bolesti, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi, aby bolo možné vykonať dôkladnejšie vyšetrenie.

Deti a dospievajúci

Vyššie uvedené upozornenia a opatrenia sa vzťahujú aj na deti. Dimethyl fumarate Mylan sa môže používať u detí a dospievajúcich vo veku od 13 rokov. K dispozícii nie sú žiadne údaje u detí vo veku do 10 rokov.

Iné lieky a Dimethyl fumarate Mylan

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, najmä:

- lieky, ktoré obsahujú estery kyseliny fumarovej (fumaráty) používané na liečbu psoriázy,
- **lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém tela, vrátane iných liekov používaných na liečbu SM**, ako fingolimod, natalizumab, teriflunomid, alemtuzumab, okrelizumab alebo kladribín, alebo lieky bežne používané na liečbu **rakoviny** (rituximab alebo mitoxantrón),
- **lieky, ktoré ovplyvňujú obličky, vrátane niektorých antibiotík** (na liečbu infekcií), „**tablety na odvodnenie**“ (diuretiká), **niektoré druhy liekov proti bolesti** (napr. ibuprofén a iné podobné protizápalové lieky vrátane liekov zakúpených bez lekárskeho predpisu) a lieky obsahujúce **lítium**,
- pri užívaní lieku Dimethyl fumarate Mylan spolu s niektorými typmi očkovacích látok (*živé očkovacie látky*) môžete dostať infekciu, a preto je potrebné sa tomu vyhnúť. Váš lekár vám poradí, či sa majú podať iné typy očkovacích látok (neživé očkovacie látky).

Dimethyl fumarate Mylan a alkohol

Vyhnite sa konzumovaniu väčších dávok (viac ako 50 ml) silného alkoholu (viac ako 30 objemových percent, napr. liehoviny) do jednej hodiny od užitia lieku Dimethyl fumarate Mylan, pretože alkohol

môže mať vplyv na účinok tohto lieku. Môže dôjsť k zápalu žalúdka (*gastritída*), predovšetkým u ľudí, ktorí sú náchylní na gastritídu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, neužívajte Dimethyl fumarate Mylan, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojim lekárom.

Dojčenie

Nie je známe, či liečivo lieku Dimethyl fumarate Mylan prechádza do materského mlieka. Dimethyl fumarate Mylan sa nesmie užívať v období dojčenia. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či máte zastaviť dojčenie alebo prestať užívať Dimethyl fumarate Mylan. Je potrebné zvážiť prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Účinok lieku Dimethyl fumarate Mylan na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje nie je známy. Neočakáva sa, že Dimethyl fumarate Mylan ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Dimethyl fumarate Mylan obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Dimethyl fumarate Mylan

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Začiatková dávka

120 mg dvakrát denne.

Túto začiatkovú dávku užívajte prvých 7 dní, potom prejdite na pravidelnú dávku.

Pravidelná dávka

240 mg dvakrát denne.

Dimethyl fumarate Mylan je na perorálne použitie (užívanie ústami).

Kapsulu prehltnite celú s vodou. Kapsulu nerozdeľujte, nedrvtite, nerozpúšťajte, necmúľajte ani nežuňte, môže to zvýšiť niektoré vedľajšie účinky.

Dimethyl fumarate Mylan užívajte s jedlom – môže to pomôcť znížiť výskyt niektorých veľmi častých vedľajších účinkov (uvedené v časti 4).

Ak užijete viac lieku Dimethyl fumarate Mylan, ako máte

Ak ste užili príliš veľa kapsúl, **ihneď kontaktujte svojho lekára**. Môžu sa u vás prejavíť vedľajšie účinky, ktoré sú podobné vedľajším účinkom uvedeným nižšie v časti 4.

Ak zabudnete užiť Dimethyl fumarate Mylan

Ak zabudnete užiť alebo vynecháte dávku, **neužívajte dvojnásobnú dávku**.

Vynechanú dávku môžete užiť, ak do užitia nasledujúcej dávky zostávajú aspoň 4 hodiny. Inak počkajte na ďalšiu plánovanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Dimethyl fumarate Mylan môže znižovať počet lymfocytov (druh bielych krviniek). Nízky počet bielych krviniek môže mať za následok zvýšené riziko infekcie vrátane rizika zriedkavého infekčného ochorenia mozgu, ktoré sa nazýva progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). PML môže mať za následok ťažké zdravotné postihnutie alebo smrť. PML sa vyskytla po 1 až 5 rokoch liečby, váš lekár má preto počas liečby pokračovať v sledovaní vašich bielych krviniek a vy máte naďalej sledovať akékoľvek možné príznaky PML, ako je uvedené nižšie. Riziko PML môže byť vyššie, ak ste predtým užívali liek, ktorý oslabuje imunitný systém vášho tela.

Príznaky PML sa môžu podobáť relapsu SM. Príznaky môžu zahŕňať novú alebo zhoršenú slabosť na jednej strane tela, nemotornosť, zmeny videnia, myslenia alebo pamäti alebo zmätenosť, alebo zmeny osobnosti alebo problémy s rečou a komunikáciou trvajúce dlhšie ako niekoľko dní. Preto je veľmi dôležité, aby ste sa čo najskôr obrátili na svojho lekára, ak si myslíte, že sa vaša SM zhoršuje alebo ak spozorujete akékoľvek nové príznaky počas liečby liekom Dimethyl fumarate Mylan. O svojej liečbe informujte aj svojho partnera alebo opatrovateľov. Môžu sa vyskytnúť príznaky, ktoré si vy sami nemusíte uvedomiť.

→ **Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás objaví niektorý z týchto príznakov**

Závažné alergické reakcie

Frekvencia závažných alergických reakcií sa nedá odhadnúť z dostupných údajov (nie je známa).

Sčervenanie v tvári alebo na tele je veľmi častý vedľajší účinok. Ak však sčervenanie sprevádza červená vyrážka alebo žihľavka a objavia sa u vás niektoré z nasledujúcich príznakov:

- opuch tváre, pier, úst alebo jazyka (*angioedém*),
- sipot, ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť (*dyspnoe, hypoxia*),
- závraty alebo strata vedomia (*hypotenzia*),

môže ísť o závažnú alergickú reakciu (*anafylaxia*).

→ **Prestaňte užívať Dimethyl fumarate Mylan a ihneď kontaktujte lekára.**

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať *viac ako 1 z 10 osôb*:

- sčervenanie v tvári alebo na tele, pocit tepla, horúčavy, pálenia alebo svrbenia (*návaly tepla*),
- riedka stolica (*hnačka*),
- pocit nevoľnosti (*nauzea*),
- bolesť žalúdka alebo žalúdočné kŕče.

→ **Užívanie lieku s jedlom** môže zmierniť vyššie uvedené vedľajšie účinky.

Počas užívania lieku Dimethyl fumarate Mylan sa v testoch moču veľmi často zistia látky nazývané ketóny, ktoré sa prirodzene vytvárajú v tele.

Poradte sa so svojím lekárom, ako zvládať tieto vedľajšie účinky. Váš lekár vám môže znížiť dávku. Neznižujte si dávku, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať *menej ako 1 z 10 osôb*:

- zápal sliznice čreva (gastroenteritída),
- nevoľnosť (vracanie),
- porucha trávenia (dyspepsia),
- zápal sliznice žalúdka (gastritída),
- poruchy trávenia,
- pocit pálenia,
- návaly tepla, pocit tepla,
- svrbenie kože (pruritus),
- vyrážka,
- ružové alebo červené škvrny na koži (erytém),
- vypadávanie vlasov (alopécia).

Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných alebo močových testoch

- nízka hladina bielych krviniek (*lymfopénia, leukopénia*) v krvi. Znížený počet bielych krviniek znamená, že vaše telo je menej schopné bojovať s infekciou. Ak máte závažnú infekciu (napríklad zápal pľúc), ihneď informujte svojho lekára.
- proteíny (*albumín*) v moči,
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (*ALT, AST*) v krvi.

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať *menej ako 1 zo 100 osôb*:

- alergické reakcie (*hypersenzitivita*),
- zníženie počtu krvných doštičiek.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- zápal pečene a zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (*ALT alebo AST v kombinácii s bilirubínom*),
- *herpes zoster* (pásový opar) s príznakmi, ako sú pľuzgiere, pálenie, svrbenie alebo bolesť kože zvyčajne na jednej strane hornej časti tela alebo tváre, a ďalšími príznakmi, ako je horúčka a slabosť v začiatkových štádiách infekcie, po ktorých nasleduje znížená citlivosť, svrbenie alebo červené škvrny so silnou bolesťou,
- vodnatý výtok z nosa (*rhinorea*).

Deti (vo veku od 13 rokov) a dospelávajúci

Vyššie uvedené vedľajšie účinky sa vzťahujú aj na deti a dospelávajúci.

Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené častejšie u detí a dospelávajúci ako u dospelých, napr. bolesť hlavy, bolesť žalúdka alebo žalúdočné kŕče, vracanie, bolesť hrdla, kašeľ a bolestivá menštruácia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Dimethyl fumarate Mylan

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na skatulkke po „EXP“ alebo na fľaši „Po otvorení: 180 dní“.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Dimethyl fumarate Mylan obsahuje

Liečivo je dimetylfumarát.

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg: Každá kapsula obsahuje 120 mg dimetylfumarátu.

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg: Každá kapsula obsahuje 240 mg dimetylfumarátu.

Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza; sodná soľ kroskarmelózy, mastenec, bezvodý koloidný oxid kremičitý, stearát horečnatý, trietylitrát, kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom (1 : 1), 30 % disperzia kopolyméru kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1 : 1), želatína, oxid titaničitý (E171), brilantová modrá FD&C#2 (E132), žltý oxid železitý (E172), šelak, propylénglykol, hydroxid amónny a čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Dimethyl fumarate Mylan a obsah balenia

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly sú modrozeleno-biele tvrdé gastrorezistentné kapsuly s vytlačenými znakmi „MYLAN“ nad „DF 120“ obsahujúce biele až sivobiele pelety obalené enterosolventným obalom a sú dostupné v blistrových baleniach obsahujúcich 14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl, blistrových baleniach s jednotlivou dávkou obsahujúcich 14 tvrdých gastrorezistentných kapsúl a plastových fľašiach obsahujúcich 14 alebo 60 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly sú modrozelené tvrdé gastrorezistentné kapsuly s vytlačenými znakmi „MYLAN“ nad „DF 240“ obsahujúce biele až sivobiele pelety obalené enterosolventným obalom a sú dostupné v blistrových baleniach obsahujúcich 56 alebo 168 kapsúl, blistrových baleniach s jednotlivou dávkou obsahujúcich 56 alebo 168 kapsúl a plastových fľašiach obsahujúcich 56 alebo 168 tvrdých gastrorezistentných kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Írsko.

Výrobca

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road,
Dublin 13
Írsko

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900,
Maďarsko

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1, Bad Homburg
61352 Hesse
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatrix 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

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatrix Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan 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

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.