

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dimetilfumarat Neuraxpharm 120_mg gastrorezistentne trde kapsule
Dimetilfumarat Neuraxpharm 240_mg gastrorezistentne trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Dimetilfumarat Neuraxpharm 120 mg gastrorezistentne trde kapsule

Ena gastrorezistentna trda kapsula vsebuje 120 mg dimetilfumarata.

Dimetilfumarat Neuraxpharm 240 mg gastrorezistentne trde kapsule

Ena gastrorezistentna trda kapsula vsebuje 240 mg dimetilfumarata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Gastrorezistentne trde kapsule

Dimetilfumarat Neuraxpharm 120 mg gastrorezistentne trde kapsule

Trde želatinske kapsule, dolžina: 19 mm, z belim telesom in svetlo zelenim pokrovčkom, z natisom na telesu 120 mg.

Dimetilfumarat Neuraxpharm 240 mg gastrorezistentne trde kapsule

Trde želatinske kapsule, dolžina: 23 mm, svetlo zelene, z natisom na telesu 240 mg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 13 let ali več, z recidivno remitentno multiplo sklerozo ((RRMS)).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj se začne pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem multiple skleroze.

Odmerjanje

Začetni odmerek je 120 mg dvakrat na dan. Po 7 dneh je treba odmerek zvišati na priporočeni vzdrževalni odmerek 240 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Če bolnik izpusti odmerek, ne sme vzeti dvojnega odmerka. Bolnik sme vzeti izpuščen odmerek le, če so med odmerkoma minile 4 ure. V nasprotnem primeru mora bolnik počakati do naslednjega načrtovanega odmerka.

Začasno zmanjšanje odmerka na 120 mg dvakrat na dan lahko zmanjša pojav vročinskega oblikovanja in prebavnih neželenih učinkov. V 1 mesecu je treba ponovno preiti na priporočeni vzdrževalni odmerek 240 mg dvakrat na dan.

Zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm se jemlje s hrano (glejte poglavje 5.2). Za bolnike, ki imajo prebavne neželene učinke ali vročinsko obilvanje, lahko jemanje zdravila Dimetilfumarat Neuraxpharm s hrano izboljša prenašanje (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

Posebne populacije

Starejši

Pri kliničnih študijah z dimetilfumaratom je bila izpostavljenost bolnikov, starih 55 let in več, majhna, in ni vključevala zadostnega števila bolnikov, starih 65 let in več, da bi ugotovili, ali se na zdravljenje odzivajo drugače kot mlajši bolniki (glejte poglavje 5.2). Na podlagi načina delovanja učinkovine ni teoretičnih razlogov, ki bi narekovali zmanjšanje odmerka za starejše bolnike.

Bolniki z okvaro ledvic in jeter

Dimetilfumarata niso preučili pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter. Na podlagi kliničnih farmakoloških študij prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov s hudo ledvično ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih, starih 13 let ali več, je odmerjanje enako.

Pri otrocih, starih od 10 do 12 let, so na voljo omejeni podatki. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Varnost in učinkovitost dimetilfumarata pri otrocih, starih manj kot 10 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Kapsulo je treba pogoltniti celo. Kapsule ali njene vsebine se ne sme drobiti, deliti, topiti, sesati ali žvečiti, saj enterična obloga granulata preprečuje draženje prebavil.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Domnevna ali potrjena progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvni/laboratorijski preizkusi

Delovanje ledvic

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, opazili spremembe ledvičnih laboratorijskih testov (glejte poglavje 4.8). Klinični pomen teh sprememb ni znan. Ocena delovanja ledvic (npr. kreatinin, dušik sečnine v krvi in analiza urina) se priporoča pred začetkom zdravljenja, 3 in 6 mesecev po zdravljenju, vsakih 6 do 12 mesecev zatem, ter kot je klinično indicirano.

Delovanje jeter

Zaradi zdravljenja z dimetilfumaratom lahko nastanejo okvare jeter, povzročene z zdravilom, vključno z zvišanjem jetrnih encimov (≥ 3 kratna zgornja meja normalnih vrednosti (ULN)) in zvišanjem koncentracije celotnega bilirubina ($\geq 2 \times$ ULN). Okvare jeter se lahko pojavijo po nekaj dneh, po več tednih zdravljenja ali kasneje. Po prekinitvi zdravljenja so ugotavljali, da neželeni učinki izzvenijo. Določanje aktivnosti serumskih aminotransferaz (npr. alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST)) in koncentracije celotnega bilirubina je priporočljivo pred začetkom zdravljenja in tudi med zdravljenjem, če je to klinično indicirano.

Limfociti

Pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, se lahko razvije limfopenija (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z dimetilfumaratom je treba izvesti preiskavo celotne krvne slike, vključno z limfociti.

Če je ugotovljeno, da je število limfocitov pod normalno vrednostjo, je treba pred začetkom zdravljenja z dimetilfumaratom podrobno oceniti možne vzroke. Dimetilfumarata niso preučili pri bolnikih z obstoječim nizkim številom limfocitov, zato je potrebna pri zdravljenju teh bolnikov previdnost. Zdravljenja z dimetilfumaratom se ne sme začeti pri bolnikih s hudo limfopenijo (število limfocitov $<0,5 \times 10^9/l$).

Po začetku zdravljenja je treba vsake 3 mesece izvesti preiskavo celotne krvne slike, vključno z limfociti.

Pri bolnikih z limfopenijo je priporočljiva povečana pazljivost zaradi povečanega tveganja za PML, kot sledi:

- Pri bolnikih s podaljšano hudo limfopenijo (število limfocitov $<0,5 \times 10^9/l$), ki traja več kot 6 mesecev, je treba zdravljenje prekiniti.
- Pri bolnikih s trajnim zmernim znižanjem absolutnega števila limfocitov $\geq 0,5 \times 10^9/l$ to $< 0,8 \times 10^9/l$ več kot 6 mesecev je treba ponovno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z dimetilfumaratom.
- Pri bolnikih s številom limfocitov pod normalno vrednostjo (lower limit of normal - LLN), opredeljeno z referenčnimi vrednostmi lokalnega laboratorija, je priporočeno redno spremljanje absolutnega števila limfocitov. Upoštevati je treba dodatne dejavnike, ki bi lahko še povečali posamezno tveganje za PML (glejte spodnje podpoglavje o PML).

Število limfocitov je treba spremljati do okrevanja (glejte poglavje 5.1). Če ni drugih možnosti zdravljenja, je ob okrevanju treba odločitev o tem, ali po prekinitvi dajanja dimetilfumarata med zdravljenjem ponovno začeti z dajanjem tega zdravila ali ne, sprejeti na podlagi klinične presoje.

Slikanje z magnetno resonanco (slikanje z MR)

Pred začetkom zdravljenja z dimetilfumaratom naj bi bilo za referenco na voljo izhodiščno slikanje z MR (običajno opravljeno v obdobju 3 mesecev). Potrebo po dodatnem slikanju z MR je treba pretehtati v skladu z nacionalnimi in lokalnimi priporočili. Slikanje z MR je mogoče šteti za del okrepljenega spremljanja pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za PML. Če obstaja klinični sum na PML, je treba v diagnostične namene slikanje z MR izvesti takoj.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, so poročali o PML (glejte poglavje 4.8). PML je oportunistična okužba, ki jo povzroča virus John-Cunningham (JC) in ki je lahko smrtna ali pa povzroči hudo prizadetost.

V začetni fazi limfopenije (število limfocitov pod LLN) so se pri uporabi dimetilfumarata in drugih zdravil, ki vsebujejo fumarate, pojavili primeri PML. Dolgotrajna zmerna do huda limfopenija naj bi povečala tveganje za PML pri jemanju dimetilfumarata, vendar pa tveganja ni mogoče izključiti pri bolnikih z blago obliko limfopenije.

Dodatni dejavniki, ki bi lahko prispevali k večjemu tveganju PML-ja v začetni fazi limfopenije, so:

- trajanje zdravljenja z dimetilfumaratom. Primeri PML so se pojavili po približno 1 do 5 letih zdravljenja, čeprav natančna povezava s trajanjem zdravljenja ni znana.
- močno zmanjšanje števila celic T CD4+ in zlasti CD8+, ki so pomembne za imunsko obrambo (glejte poglavje 4.8) in
- predhodno imunosupresivno ali imunomodulatorno zdravljenje (glejte spodaj).

S pregledom bolnika mora zdravnik oceniti, ali simptomi kažejo na nevrološko disfunkcijo, in če je tako, ali so ti simptomi značilni za MS ali morda kažejo na PML.

Ob prvem znaku ali simptomu, ki kaže na PML, je treba prekiniti zdravljenje z dimetilfumaratom in izvesti ustrezno diagnostično vrednotenje, vključno z določanjem prisotnosti DNK virusa JC v cerebrospinalni tekočini (CSF) z metodo kvantitativne verižne reakcije s polimerazo (PCR). Simptomi PML so lahko podobni simptomom recidiva multiple skleroze. Značilni simptomi, povezani s PML, so raznoliki, se razvijajo tekom več dni ali tednov in vključujejo napredujočo šibkost ene strani telesa ali okorelost udov, motnje vida ter spremembe mišljenja, spomina in orientacije, ki povzročijo zmedenost in osebnostne spremembe. Zdravniki morajo biti še posebej pozorni na simptome, ki nakazujejo na PML in jih bolniki sami morda ne opazijo. Bolnikom je treba poleg tega naročiti, da naj o svojem zdravljenju obvestijo partnerje ali negovalce, ker bodo morda ti opazili simptome, ki se jih bolniki ne zavedajo.

Do PML lahko pride le ob okužbi z virusom JC. Upoštevati je treba, da vpliv limfopenije na točnost preizkušanja prisotnosti protiteles na virus JC v serumu ni bil raziskan pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom. Prav tako je treba opozoriti, da negativni rezultat preizkušanja prisotnosti protiteles na virus JC (ob normalnem številu limfocitov) ne izključuje možnosti naknadne okužbe z virusom JC. Če bolnik razvije PML, je treba jemanje dimetilfumarata trajno prekiniti.

Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulirajočimi zdravili

Študije, ki bi ocenjevale učinkovitost in varnost dimetilfumarata pri prehodu zdravljenja bolnikov z drugih zdravljenj, ki spreminjajo potek bolezni, na zdravljenje z zdravilom dimetilfumarata, niso bile izvedene. Prispevek predhodnega zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili na razvoj PML pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, je možen.

Primeri PML so bili poročani pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z natalizumabom, pri katerem obstaja tveganje za PML. Zdravniki se morajo zavedati, da primeri PML, ki so se pojavili po nedavni prekinitvi zdravljenja z natalizumabom, morda niso povezani z limfopenijo.

Poleg tega se je večina potrjenih primerov PML z dimetilfumaratom pojavila pri bolnikih s predhodnim imunomodulatornim zdravljenjem.

Pri prehodu bolnikov z drugega zdravljenja, ki spreminja bolezen, na dimetilfumarat, je treba upoštevati razpolovni čas in način delovanja drugega zdravljenja, da bi se izognili dodatnemu imunskemu učinku in hkrati zmanjšali tveganje za ponovno aktivacijo MS. Pred začetkom zdravljenja z dimetilfumaratom in redno med zdravljenjem je priporočljivo opraviti popolno krvno sliko (glejte Krvne/laboratorijske preiskave zgoraj).

Huda okvara ledvic ali jeter

Dimetilfumarata niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Huda aktivna bolezen prebavi

Dimetilfumarata niso preučili pri bolnikih s hudo aktivno boleznijo prebavi, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Vročinsko oblikvanje

V kliničnih preskušanjih je 34 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, doživelo zardevanje. Pri večini bolnikov, ki so doživeli zardevanje, je bilo blago ali zmerno. Podatki iz študij pri zdravih prostovoljcih kažejo, da vročinsko oblikvanje, povezano z dimetilfumaratom, verjetno posredujejo prostaglandini. Kratek cikel zdravljenja s 75 mg acetilsalicilne kisline brez gastrozistentne obloge lahko pomaga bolnikom z neznosnim vročinskim oblikvanjem (glejte poglavje 4.5). V dveh študijah na zdravih prostovoljcih sta se pojavljanje in resnost vročinskega oblikvanja v času odmerjanja zmanjšala.

V kliničnih preskušanjih so 3 bolniki od skupaj 2.560 bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, doživeli resne simptome vročinskega oblikvanja, ki so bili verjetno preobčutljivostne ali anafilaktoidne reakcije. Ti neželeni učinki niso bili življenjsko nevarni, vendar so povzročili hospitalizacijo. Zdravnike, ki zdravilo predpisujejo, in bolnike, je treba opozoriti na možnost hudih reakcij vročinskega oblikvanja (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 4.8).

Anafilaktične reakcije

Po uporabi dimetilfumarata v obdobju trženja so poročali o primerih anafilaksije/anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.8). Simptomi lahko vključujejo dispnejo, hipoksijo, hipotenzijo, angioedem, izpuščaj ali urtikarijo. Mehanizem anafilaksije, ki jo povzroča dimetilfumarat, je neznan. Te reakcije navadno nastopijo po prvem odmerku, lahko pa se pojavijo tudi kadar koli med zdravljenjem, lahko so resne in smrtno nevarne. Bolnike je treba poučiti, naj v primeru pojava znakov ali simptomov anafilaksije prenehajo jemati dimetilfumarat in poiščejo takojšnjo medicinsko pomoč. Zdravila ne smejo spet začeti jemati (glejte poglavje 4.8).

Vnetja

V študijah 3. faze, nadzorovanih s placebom, je bila incidenca okužb (60 % v primerjavi z 58 %) in resnih okužb (2 % v primerjavi z 2 %) podobna pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom in placebom.

Vendar pa je treba zaradi imunomodulacijskih lastnosti dimetilfumarata (glejte poglavje 5.1) premisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z dimetilfumaratom in pred ponovno uvedbo zdravljenja spet oceniti koristi in tveganja, če se pri bolniku razvije resna okužba. Bolnikom, ki prejema dimetilfumarat, je treba naročiti, da zdravniku poročajo o simptomih okužb. Bolniki z resnimi okužbami se ne smejo začeti zdraviti z dimetilfumaratom, dokler okužba(e) ne izzveni(jo).

Pri bolnikih s številom limfocitov $<0,8 \times 10^9/l$ ali $<0,5 \times 10^9/l$ niso opazili povečane incidence resnih okužb (glejte poglavje 4.8). Če se zdravljenje v primeru zmerne do hude dolgotrajne limfopenije nadaljuje, ni mogoče izključiti tveganja oportunistične okužbe, vključno s PML (glejte poglavje 4.4, podpoglavje PML).

Okužbe s herpesom zoster

V povezavi z dimetilfumaratom so bili poročani primeri herpesa zoster (glej razdelek 4.8). Večina teh primerov je poročala o ne-resnih neželenih učinkih, vendar pa so poročali tudi o primerih resnih neželenih učinkov, med drugim o diseminiranem herpesu zosteru, oftalmičnem herpesu zosteru, ušesnem herpesu zosteru, nevrolški okužbi s herpesom zostrom, meningoencefalitisu zaradi herpesa zoster in meningomielitisu zaradi herpesa zoster. Ti neželeni učinki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov herpesa zoster, zlasti če obstajajo poročila o sočasni limfocitopeniji. Če se pojavi herpes zoster, je treba uvesti ustrezno

zdravljenje za herpes zoster. Pri bolnikih z resnimi okužbami je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja, dokler okužba ne izzveni (glejte poglavje 4.8).

Uvajanje zdravljenja

Zdravljenje je treba uvajati postopoma, da zmanjšamo pogostnost vročinskega oblikovanja in neželenih učinkov na prebavila (glejte poglavje 4.2).

Fanconijev sindrom

O primerih Fanconijevega sindroma so poročali v povezavi s kombinacijo zdravila, ki vsebuje dimetilfumarat in druge estre fumarne kisline. Zgodnje diagnosticiranje Fanconijevega sindroma in prekinitve zdravljenja z dimetilfumaratom sta pomembna za preprečevanje pojava ledvične okvare in osteomalacije, saj je sindrom običajno reverzibilen. Najpomembnejši znaki so proteinurija, glukozurija (z normalnimi ravnmi sladkorja v krvi), hiperaminoacidurija in fosfaturija (po možnosti sočasno s hipofosfatemijo). Napredovanje sindroma lahko vključuje simptome, kot so poliurija, polidipsija in oslabljen moč proksimalnih mišic. V redkih primerih hipofosfatemije osteomalacije z nelokalizirano bolečino v kosteh se lahko pojavijo zvišane ravni alkalne fosfataze v serumu in stresni zlomi.

Pomembno je vedeti, da se Fanconijev sindrom lahko pojavi tudi brez zvišanih ravni kreatinina ali nizke hitrosti glomerularne filtracije. Če so simptomi dvomni, je treba pomisliti tudi na Fanconijev sindrom in opraviti ustrezne preiskave.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antineoplastične, imunosupresivne ali kortikosteroidne terapije

Dimetilfumarata niso preučili v kombinaciji z zdravili proti novotvorbam ali imunosupresivi, zato je potrebna pri sočasni uporabi s temi zdravili previdnost. V kliničnih študijah z multiplo sklerozo sočasno zdravljenje recidivov s kratkim ciklom intravenskih kortikosteroidov ni bilo povezano s klinično pomembnim zvišanjem okužb.

Cepiva

Med zdravljenjem z dimetilfumaratom lahko pride v poštev sočasna uporaba neživih cepiv v skladu z nacionalnimi programi cepljenja. V klinični študiji, ki je zajela vsega skupaj 71 bolnikov z RRMS, so bolniki, ki so prejeli dimetilfumarat v odmerku 240 mg dvakrat na dan, vsaj 6 mesecev (n=38) ali nepegiliran interferon vsaj 3 mesece (n=33), razvili primerljiv imunski odziv (definiran kot ≥ 2 -kratno zvečanje titra pred cepljenjem na titer po cepljenju) na tetanusni toksoid (spominski antigen) in na konjugirano meningokokno C polisaharidno cepivo (neoantigen), medtem ko je imunski odziv na različne serotipe nekonjugiranega 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva (od celic T neodvisni antigen) variiral v obeh zdravljenih skupinah. Pozitiven imunski odziv, opredeljen kot ≥ 4 -kratno zvečanje titra protiteles proti trem cepivom, je doseglo manj preiskovancev v obeh zdravljenih skupinah. Opazili so manjše številčne razlike v odzivu na tetanusni toksoid in prevmokokni polisaharid serotipa 3 v korist nepegiliranega interferona.

Kliničnih podatkov o učinkovitosti in varnosti živih atenuiranih cepiv pri bolnikih, ki jemljejo dimetilfumarat, ni na voljo. Živa cepiva lahko predstavljajo večje tveganje za klinične okužbe, zato jih

bolnikom, ki se zdravijo z dimetilfumaratom, ni dovoljeno dati, razen v izjemnih primerih, ko je to možno tveganje za posameznika manjše, kot tveganje, če ne bi bil cepljen.

Drugi derivati fumarne kisline

Med zdravljenjem z dimetilfumaratom se je treba sočasni uporabi z drugimi derivati fumarne kisline (lokalni ali sistemski) izogniti.

Pri ljudeh dimetilfumarat izčrpno presnovijo esterase, preden doseže sistemski obtok in se nadalje presnovi v ciklu trikarboksilne kisline, pri katerem ne sodeluje sistem citokroma P450 (CYP). Možnih tveganj medsebojnega delovanja v študijah *in vitro* zaviranja in indukcije CYP, študiji p-glikoproteina ali študijah vezave beljakovin dimetilfumarata in monometilfumarata (primarnega presnovka dimetilfumarata) niso opredelili.

Učinki drugih snovi na dimetilfumarat

Zdravili, ki se pri bolnikih z multiplo sklerozo pogosto uporabljata, intramuskularni interferon beta-1a in glatiramer acetat, so klinično preskusili glede možnih medsebojnih delovanj z dimetilfumaratom; spremembe farmakokinetičnega profila dimetilfumarata niso ugotovili.

Dokazi, pridobljeni v študijah na zdravih prostovoljcih, kažejo, da vročinsko oblikovanje, povezano z dimetilfumaratom, verjetno posredujejo prostaglandini. V dveh študijah na zdravih prostovoljcih je odmerjanje 325 mg (ali ustreznika) acetilsalicilne kisline brez gastrozistentne obloge 30 minut pred uporabo dimetilfumarata, ki je trajalo 4 dni oziroma 4 tedne, ni spremenilo farmakokinetičnega profila dimetilfumarata. Pred dajanjem acetilsalicilne kisline skupaj z dimetilfumaratom bolnikom z RRMS je treba pretehtati možna tveganja, povezana z zdravljenjem z acetilsalicilno kislino. Dolgotrajne (> 4 tednov) neprekinjene uporabe acetilsalicilne kisline niso raziskovali (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Sočasno zdravljenje z nefrotoksičnimi zdravili (kot so aminoglikozidi, diuretiki, ne steroidna protivnetna zdravila ali litij) lahko poveča možnost neželenih učinkov na ledvice (npr. proteinurija, glejte poglavje 4.8) pri bolnikih, ki jemljejo dimetilfumarat (glejte poglavje 4.4 Krvni/laboratorijski preizkusi).

Uživanje zmernih količin alkohola ni spremenilo izpostavljenosti dimetilfumaratu in ni bilo povezano z zvišanjem neželenih učinkov. Uživanju velikih količin močnih alkoholnih pijač (več kot 30 % alkohola na vol) se je treba eno uro pred jemanjem in eno uro po jemanju dimetilfumarata izogibati, ker alkohol lahko zviša pogostnost neželenih učinkov na prebavila.

Učinki dimetilfumarata na druge snovi

Študije induciranja CYP *in vitro* niso pokazale medsebojnega delovanja med dimetilfumaratom in peroralnimi kontraceptivi. V študiji *in vivo* sočasno dajanje dimetilfumarata s kombiniranim peroralnim kontraceptivom (norgestimat in etinil oestradiol) ni povzročilo pomembnih sprememb v izpostavljenosti peroralnemu kontraceptivu. S peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo druge progesterogene, niso opravili študij medsebojnega delovanja, vendar ne pričakujemo učinka dimetilfumarata na izpostavljenost drugim kontraceptivom.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo je zmerna količina podatkov o nosečnicah (med 300-1000 izidov nosečnosti), ki temeljijo na registru nosečnosti in spontanah poročilih po začetku trženja. V registru nosečnosti z dimetilfumaratom je bilo dokumentiranih 289 prospektivno zbranih izidov nosečnosti pri bolnicah z MS, ki so bile izpostavljene dimetilfumaratu. Mediano trajanje izpostavljenosti dimetil fumaratu je bilo 4,6 gestacijskih tednov z omejeno izpostavljenostjo po šestem gestacijskem tednu (44 izidov nosečnosti). Izpostavljenost dimetilfumaratu med tako zgodnjo nosečnostjo ne kaže na spačenost ali fetoneonatalno toksičnost v primerjavi s splošno populacijo. Tveganje daljše izpostavljenosti dimetilfumaratu ali izpostavljenosti v kasnejših obdobjih nosečnosti ni znano.

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je uporabi dimetilfumarata med nosečnostjo bolje izogibati. Dimetilfumarat se lahko med nosečnostjo uporablja samo, če je nujno potrebno in če možna korist opraviči možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se dimetilfumarat ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z dimetilfumaratom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu dimetilfumarata na plodnost pri ljudeh. Podatki iz predkliničnih študij ne kažejo, da bi bil dimetilfumarat povezan s povečanim tveganjem za zmanjšano plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Dimetilfumarat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so vročinsko obilvanje (35 %) in prebavni dogodki (tj. driska (14 %), navzea (12 %), trebušna bolečina (10 %), bolečine v zgornjem delu trebuha (10 %)). Vročinsko obilvanje in prebavni dogodki so se pojavili na začetku zdravljenja (v glavnem so se pojavili v prvem mesecu), pri čemer se lahko pri bolnikih, pri katerih se pojavi vročinsko obilvanje in prebavni dogodki, ti dogodki občasno pojavljajo ves čas zdravljenja z dimetilfumaratom. Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so povzročili prekinitev zdravljenja, so vročinsko obilvanje (3 %) in prebavni dogodki (4 %).

V fazi 2 in 3 s placebom kontroliranih kliničnih študijah in v nekontroliranih kliničnih študijah, je dimetilfumarat prejelo skupaj 2.513 bolnikov v obdobju do 12 let, s celokupnim ekvivalentom izpostavljenosti 11.318oseb-let. Skupno 1.169 bolnikov se je zdravilo z zdravilom dimetilfumaratom vsaj 5 let, 426 bolnikov pa se je zdravilo z dimetilfumaratom vsaj 10 let. Izkušnje iz nekontroliranih kliničnih preskušanj so v skladu z izkušnjami iz s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki izhajajo iz kliničnih študij, študij o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom in spontanah poročilih, so predstavljeni v spodnji preglednici.

Neželeni učinki so navedeni z izrazi, ki jih priporoča MedDRA, in glede na MedDRA organske sisteme. Incidenca spodnjih neželenih učinkov je izražena po naslednjih kategorijah:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- zelo redki ($< 1/10\ 000$)
- Neznani (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Organski sistem MedDRA	Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	gastroenteritis	Pogosto
	Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)	Ne poznano
	herpes zoster	Ne poznano
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Limfopenija	Pogosto
	levkopenija	Pogosto
	trombocitopenija	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni
	anafilaksija	Ne poznano
	Dispneja	Ne poznano
	hipoksija	Ne poznano
	hipotenzija	Ne poznano
	angioedem	Ne poznano
Bolezni živčevja	pekoč občutek	Pogosto
Žilne bolezni	Vročinsko obliivanje	zelo pogosto
	vročinski valovi	Pogosto
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	rinoreja	Ne poznano
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosto
	Slabost	zelo pogosto
	bolečine v zgornjem delu trebuha	zelo pogosto
	Bolečine v trebuhu	zelo pogosto
	bruhanje	Pogosto
	dispepsija	Pogosto
	gastritis	Pogosto
	bolezni prebavil	Pogosto
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana aspartat aminotransferaza	Pogosto
	zvišana alanin aminotransferaza	Pogosto
	z zdravili povzročena okvara	redki
neznana Bolezni kože in podkožja	pruritus	Pogosto

Organski sistem MedDRA	Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti
	izpuščaj	Pogosto
	eritem	Pogosto
	alopecija	Pogosto
Bolezni sečil	proteinurija	Pogosto
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občutek vročine	Pogosto
Preiskave	v urinu izmerjeni ketoni	zelo pogosto
	v urinu prisoten albumin	Pogosto
	znižanje števila belih krvnih	Pogosto

Opis izbranih neželenih učinkov

Vročinsko oblikvanje

V študijah, kontroliranih s placebom, se je incidenca vročinskega oblikvanja (34 % v primerjavi s 4 %) in vročinskih valov (7 % v primerjavi z 2 %) zvišala pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. Vročinsko oblikvanje je običajno opisano kot vročinsko oblikvanje ali vročinski val, lahko pa vključuje še druge pojave (npr. občutek vročine, rdečino, srbenje in pekoč občutek). Vročinsko oblikvanje se je pojavilo na začetku zdravljenja (v glavnem se je pojavilo v prvem mesecu), pri čemer se lahko pri bolnikih, pri katerih se pojavi vročinsko oblikvanje, ti dogodki občasno pojavljajo ves čas zdravljenja z dimetilfumaratom. Pri večini bolnikov, pri katerih se je vročinsko oblikvanje pojavljalo, so bili dogodki vročinskega oblikvanja blagi ali zmerni. Na splošno so se zaradi vročinskega oblikvanja 3 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, prenehali zdraviti. Incidenca resnega vročinskega oblikvanja, za katerega so lahko značilni generalizirani eritem, izpuščaj in/ali pruritus, so opazili pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

Prebavni neželeni učinki

Incidenca prebavnih pojavov (npr. driska [14 % v primerjavi z 10 %], navzea [12 % v primerjavi z 9 %], bolečina v zgornjem delu trebuha [10 % v primerjavi s 6 %], bolečina v trebuhu [9 % v primerjavi s 4 %], bruhanje [8 % v primerjavi s 5 %] in dispepsija [5 % v primerjavi s 3 %]) je bila večja pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Prebavni neželeni učinki so se pojavili na začetku zdravljenja (v glavnem so se pojavili v prvem mesecu), pri čemer se lahko pri bolnikih, pri katerih se pojavijo neželeni učinki, ti dogodki občasno pojavljajo ves čas zdravljenja z dimetilfumaratom. Pri večini bolnikov, pri katerih so se prebavni dogodki pojavljali, so bili blagi ali zmerni. Štirje odstotki (4 %) bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, so se zaradi prebavnih dogodkov prenehali zdraviti. Incidenca resnih prebavnih dogodkov, vključno z gastroenteritisom in gastritisom, se je pojavila pri 1 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom (glejte poglavje 4.2).

Delovanje jeter

Na podlagi podatkov iz študij, kontroliranih s placebom, je imela večina bolnikov z zvišanji jetrne transaminaze, < 3-krat višje ULN. Večja incidenca zvišanj jetrnih transaminaz pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, v primerjavi s tistimi, zdravljenimi s placebom, je bila opazna predvsem prvih 6 mesecev zdravljenja. Zvišanja alanin aminotransferaze in aspartat aminotransferaze, ≥ 3-krat ULN, so opazili pri 5 % oz. 2 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in 6 % oz. 2 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom. Prekinitev zdravljenja zaradi zvišanja jetrnih transaminaz je bila < 1 % in podobna pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom ali s placebom. Zvišanja transaminaz na ≥

3-kratno ULN s sočasnim zvišanjem celotnega bilirubina na > 2- kratno ULN v študijah, kontroliranih s placebom, niso ugotovili.

Po uporabi dimetilfumarata so pri izkušnjah v obdobju trženja poročali o zvišanju jetrnih encimov in primerih z zdravilom povzročene okvare jeter (zvišanje transaminaz na ≥ 3 -kratno ULN s sočasnim zvišanjem celotnega bilirubina na > 2-kratno ULN). Ti neželeni učinki so izzveneli po prekinitvi zdravljenja.

Limfopenija

V študijah, kontroliranih s placebom, je imela večina bolnikov (> 98 %) pred začetkom zdravljenja normalne vrednosti limfocitov. Po zdravljenju z dimetilfumaratom se je povprečno število limfocitov v prvem letu zmanjšalo, preden je doseglo konstantno raven. Povprečno se je število limfocitov zmanjšalo za približno 30 % od izhodiščne vrednosti. Povprečno in mediano število limfocitov je ostalo v normalnih mejah. Število limfocitov $<0,5 \times 10^9/l$ so opazili pri <1 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in 6 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom. Število limfocitov $<0,2 \times 10^9/l$ so opazili pri 1 bolniku, zdravljenem z dimetilfumaratom, in pri nobenem bolniku, zdravljenem s placebom.

V (kontroliranih in nekontroliranih) kliničnih študijah je 41 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, imelo limfopenijo (v teh študijah opredeljeno kot $<0,91 \times 10^9/l$). Blago limfopenijo (število $\geq 0,8 \times 10^9/l$ do $<0,91 \times 10^9/l$) so opazili pri 28 % bolnikov; zmerno limfopenijo (število $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $<0,8 \times 10^9/l$), ki je trajala vsaj šest mesecev, so opazili pri 11 % bolnikov; hudo limfopenijo (število $<0,5 \times 10^9/l$), ki je trajala vsaj šest mesecev, so opazili pri 2 % bolnikov. V skupini s hudo limfopenijo je večina števila limfocitov ob nadaljevanju zdravljenja ostala $<0,5 \times 10^9/l$.

Poleg tega so bile v nenadzorovani, prospektivni, postmarketinški študiji v 48. tednu zdravljenja z dimetilfumaratom ($n=185$) celice CD4⁺ T zmerno (število $\geq 0,2 \times 10^9/l$ do $<0,4 \times 10^9/l$) ali močno ($<0,2 \times 10^9/l$) zmanjšalo pri do 37 % oziroma 6 % bolnikov, medtem ko je bilo število T-celic CD8⁺ pogostejše zmanjšano pri do 59 % bolnikov pri številu $<0,2 \times 10^9/l$ in 25 % bolnikov pri številu $<0,1 \times 10^9/l$. V kontroliranih in nekontroliranih kliničnih študijah so spremljali bolnike, ki so prekinili zdravljenje z dimetilfumaratom pri številu limfocitov pod spodnjo mejo normalne vrednosti LLN, glede vračanja števila limfocitov na LLN (glejte poglavje 5.1).

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri jemanju dimetilfumarata so poročali o primerih okužbe z virusom John Cunningham (JCV), ki povzroča PML (glejte poglavje 4.4). PML je lahko smrtna ali pa povzroči hudo prizadetost. V enem od kliničnih preskušanj se je pri 1 bolniku, ki je jemal dimetilfumarat, razvila PML v okolju dolgotrajne hude limfopenije (število limfocitov pretežno $<0,5 \times 10^9/l$ 3,5 leta), s smrtnim izidom. V obdobju trženja se je PML pojavil tudi ob prisotnosti zmerne in blage limfopenije ($>0,5 \times 10^9/l$ do $<LLN$, kot je opredeljeno z lokalnim laboratorijskim referenčnim razponom).

V več primerih PML z določitvijo podskupin celic T v času diagnoze PML je bilo ugotovljeno, da se je število celic CD8⁺ T zmanjšalo na $<0,1 \times 10^9/l$, medtem ko je bilo zmanjšanje števila celic T CD4⁺ spremenljivo (v razponu od $<0,05$ to $0,5 \times 10^9/l$) in bolj korelira s celotno resnostjo limfopenije ($<0,5 \times 10^9/l$ to $<LLN$). Posledično se je razmerje med CD4⁺/CD8⁺ pri teh bolnikih povečalo.

Zdi se, da dolgotrajna zmerna do huda limfopenija poveča tveganje za PML z dimetilfumaratom. Vendar se je PML pojavil tudi pri bolnikih z blago limfopenijo. Poleg tega se je v obdobju trženja zdravila večina primerov PML pojavila pri bolnikih nad 50 let.

Okužbe s herpesom zoster

Pri uporabi dimetilfumarata so poročali o okužbah s herpesom zostrom. V dolgoročni podaljšani študiji, v okviru katere se 1.736 bolnikov z MS zdravi z dimetilfumaratom, se je pri približno 5 %

bolnikov vsaj enkrat pojavil herpes zoster, od tega jih je bilo 42 % blagih do, 55 % zmernih in 3 % hudih.

Čas do nastopa po prvem odmerku dimetilfumarata je bil od približno 3 mesecev do 10 let. Pri štirih bolnikih so se pojavili resni dogodki, ki so vsi izzveneli. Pri večini preiskovancev, tudi tistih z resno okužbo s herpesom zostrom, je bilo število limfocitov nad spodnjo mejo normale. Pri večini oseb s sočasnim številom limfocitov pod LLN je bila limfopenija ocenjena kot zmerna ali huda. V obdobju trženja zdravila v večini primerov okužba s herpesom zostrom ni bila resna in je bila odpravljena z zdravljenjem. Pri bolnikih, okuženih s herpesom zostrom, so iz obdobja trženja na voljo omejeni podatki glede absolutnega števila limfocitov (absolute lymphocyte count – ALC). Vendar pa je pri večini bolnikov po poročanju prišlo do zmerne ($<0,5 \times 10^9/l$ to $0,8 \times 10^9/l$) ali hude ($<0,5 \times 10^9/l$ to $0,2 \times 10^9/l$) limfopenije (glejte poglavje 4.4).

Nenormalni laboratorijski testi

V s placebom kontroliranih študijah so bile izmerjene vrednosti ketonov v urinu (1+ ali več) pogostejše pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom (45 %), v primerjavi s placebom (10 %). V kliničnih preskušanjih niso opazili neugodnih kliničnih posledic.

Ravni 1,25-dihidroksivitamina D so se pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, zmanjšale (mediana odstotka zmanjšanja od izhodiščne vrednosti pri 2 letih 25 % v primerjavi s 15 %), ravni paratiroidnega hormona (PTH) pa so se pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, zvišale (mediana odstotka zvišanja od izhodišča pri 2 letih 29 % v primerjavi s 15 %). Povprečne vrednosti obeh parametrov so ostale znotraj normalnih vrednosti.

Prehodno zvečanje povprečnega števila eozinofilcev so ugotavljali v prvih 2 mesecih zdravljenja.

Pediatrična populacija

V 96-tedenskem odprtem randomiziranem aktivno kontroliranem preskušanju pri pediatričnih bolnikih z RRMS (n=7), starih od 10 do manj kot 13 let in n=71 starih od 13 do manj kot 18 let, je bilo zdravljenih z 120 mg dvakrat na dan 7 dni, nato 240 mg dvakrat na dan preostali del zdravljenja. Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih se je zdel podoben kot tisti, ki so ga prej ugotovili pri odraslih bolnikih.

Zasnova pediatričnega kliničnega preskušanja se je razlikovala od kliničnih preskušanj, kontroliranih s placebom, pri odraslih. Zato ni mogoče izključiti možnosti, da je zasnova kliničnega preskušanja prispevala k številnim razlikam v neželenih dogodkih med pediatrično in odraslo populacijo. Bolezni prebavil, kot tudi bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora ter neželeni učinki glavobola in dismenoreje so bili pogostejši (≥ 10 %) pri pediatrični populaciji kot pri odrasli populaciji. O teh neželenih dogodkih so poročali v naslednjih odstotkih pri pediatričnih bolnikih:

- o glavobolu so poročali pri 28 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, in pri 36 % bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1a;
- o boleznih prebavil so poročali pri 74 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, in pri 31 % bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1a. Od teh so pri dimetilfumaratu najpogostejše poročali o bolečinah v trebuhu in bruhanju;
- o boleznih dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora so poročali pri 32 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, in pri 11 % bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1a. Od teh so pri dimetilfumaratu najpogostejše poročali o bolečini v ustih in žrelu in kašlju;
- O dismenoreji so poročali pri 17 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, in pri 7 % bolnikov, zdravljenih z interferonom beta-1a.

V majhni 24-tedenski odprti nekontrolirani študiji pri pediatričnih bolnikih z RRMS, starih od 13 do 17 let (120 mg dvakrat na dan 7 dni, nato 240 mg dvakrat na dan preostali del zdravljenja; n = 22), ki ji je sledila 96-tedenska podaljšana študija (240 mg dvakrat na dan; n = 20), se je zdel varnostni profil pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku na **nacionalni sistem poročanja**, ki je naveden v dodatku.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja dimetilfumarata. Simptomi, opisani v teh primerih, so skladni z znanim profilom neželenih učinkov dimetilfumarata. Ni znanih terapevtskih ukrepov, ki bi povečali izločanje dimetilfumarata, niti znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo uvesti simptomatsko podporno zdravljenje, kot je klinično indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Imunosupresivi, drugi imunosupresivi, oznaka ATC: L04AX07

Mehanizem delovanja

Mehanizem, s katerim dimetilfumarat povzroča terapevtske učinke pri multipli sklerozi, ni čisto razumljen. Predklinične študije kažejo, da so farmakodinamični odgovori dimetilfumarata v glavnem posredovani prek aktiviranja transkripcijske poti nuklearnega faktorja Nrf2 ((erythroid-derived 2)-like 2). Pokazalo se je, da dimetilfumarat pri bolnikih zvišuje antioksidativne gene, odvisne od Nrf2 (npr. NAD(P)H dehidrogenaza, kinon 1; [NQO1]).

Farmakodinamični učinki

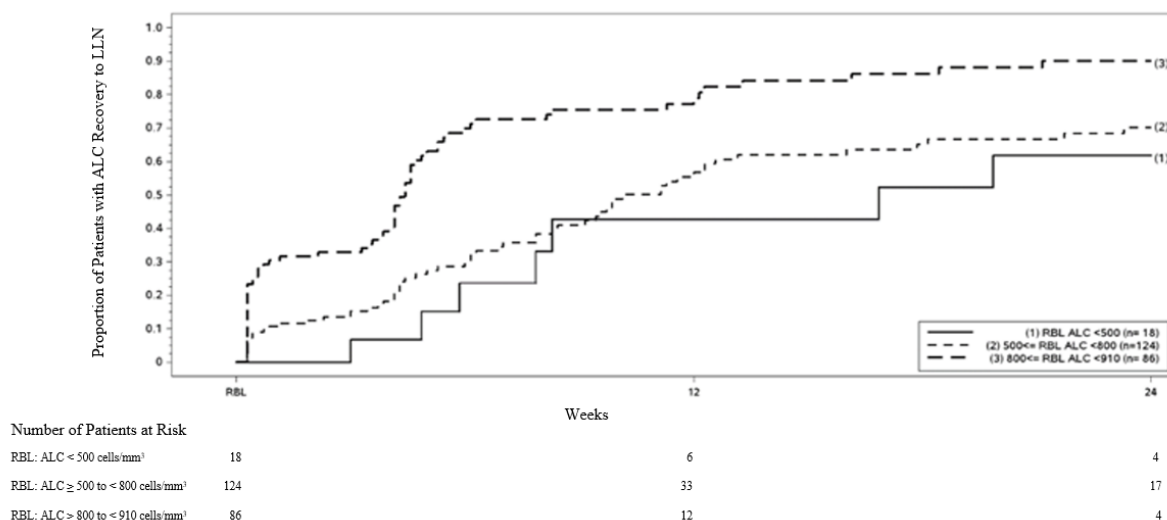
Učinki na imunski sistem

Dimetilfumarat je v predkliničnih in kliničnih študijah pokazal protivnetne in imunomodulacijske lastnosti. V predkliničnih modelih dimetilfumarat in monometil fumarat, glavni presnovek dimetilfumarata, močno zmanjšujeta imunsko aktivacijo celice in posledično sproščanje provnetnih citokinov v odgovor na vnetno draženje. V kliničnih študijah pri bolnikih s psoriazo je dimetilfumarat vplival na fenotipe limfocitov z zmanjšanjem profilov provnetnih citokinov (T_H1 , T_H17), s čimer zavira protivnetni odziv (T_H2). Dimetilfumarat kaže terapevtski učinek pri več modelih vnetnih in nevrovnetnih poškodb. V študijah 3. faze pri bolnikih z MS (DEFINE, CONFIRM in ENDORSE) se je po zdravljenju z dimetilfumaratom v prvem letu srednje število limfocitov povprečno zmanjšalo za približno 30 % izhodiščne vrednosti, nato pa je doseglo konstantno raven. V teh študijah so spremljali bolnike, ki so prekinili zdravljenje pri številu limfocitov pod spodnjo mejo normalne vrednosti (LLN, $0,9 \times 10^9/l$), glede vračanja števila limfocitov na LLN.

Slika 1 kaže delež bolnikov, za katere so ocenili, da so dosegli LLN na podlagi Kaplan-Meierjeve metode brez dolgotrajne hude limfopenije. Izhodišče vračanja (recovery baseline - RBL) je bilo opredeljeno kot zadnje ALC med zdravljenjem pred ukinitvijo zdravila. Ocenjeni delež bolnikov, katerih limfociti so se vrnili na LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) v 12. in 24. tednu, ki so imeli blago, zmerno ali hudo limfopenijo v RBL, je prikazan v preglednici 1, preglednici 2 in preglednici 3 s 95-odstotnimi

točkovnimi intervali zaupanja. Standardna napaka Kaplan-Meierjevega ocenjevalca funkcije preživetja je izračunana z Greenwoodovo formulo.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov z vrnitvijo na LLN ≥ 910 celic/mm³ $0,9 \times 10^9/l$, iz izhodišča vračanja (RBL)



Opomba: 500 celic/mm³, 800 celic/mm³, 910 celic/mm³ ustreza $0,5 \times 10^9/l$, $0,8 \times 10^9/l$ in $0,9 \times 10^9/l$.

Preglednica 1: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov, ocenjenih, da so dosegli LLN, z blago limfopenijo v izhodišču vračanja (RBL); bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni

Število bolnikov z blago limfopenijo ^a , pri katerih obstaja tveganje	Izhodišče N=86	12. teden N=12	24. teden N=4
Delež, ki je dosegel LLN (95-% IZ)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Bolniki z ALC < $0,9 \times 10^9/l$ in $\geq 0,8 \times 10^9/l$ pri RBL, razen bolnikov s podaljšano hudo limfopenijo.

Preglednica 2: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov, ocenjenih, da so dosegli LLN, z blago limfopenijo v izhodišču vračanja (RBL); bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni

Število bolnikov z blago limfopenijo ^a , pri katerih obstaja tveganje	Izhodišče N=124	12. teden N=33	24. teden N=17
Delež, ki je dosegel LLN (95-% IZ)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Bolniki z ALC < $0,8 \times 10^9/l$ in $\geq 0,5 \times 10^9/l$ pri RBL, razen bolnikov s podaljšano hudo limfopenijo.

Preglednica 3. Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov, ocenjenih, da so dosegli LLN, s hudo limfopenijo v izhodišču vračanja (RBL); bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni

Število bolnikov s hudo limfopenijo ^a , pri katerih obstaja tveganje	Izhodišče N=18	12. teden N=6	24. teden N=4
Delež, ki je dosegel LLN (95-% IZ)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Bolniki z ALC < $0,5 \times 10^9/l$ pri RBL, razen bolnikov s podaljšano hudo limfopenijo.

Klinična učinkovitost in varnost

Izvedeni sta bili dve 2-letni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom-nadzorovani študiji (DEFINE s 1,234 bolniki in CONFIRM s 1,417 bolniki) bolnikov z RRMS. Bolniki s progresivnimi oblikami MS v ti študiji niso bili vključeni.

Učinkovitost (glejte preglednico 4) in varnost so dokazali pri bolnikih z razširjeno lestvico stopnje prizadetosti (EDSS, Expanded Disability Status Scale) z rezultati od 0 do vključno 5, ki so imeli vsaj 1 recidiv v letu pred randomizacijo, ali pri katerih je MRS, opravljeno 6 tednov pred randomizacijo, pokazalo vsaj eno lezijo, vidno z gadolinijem (Gd+). Študija CONFIRM je bila slepa za ocenjevalca (tj. za zdravnika v študiji/raziskovalca, ki je ocenjeval odziv na zdravljenje v okviru študije) in je kot primerjalno zdravilo uporabila glatiramer acetat.

V študiji DEFINE so imeli bolniki naslednje mediane izhodiščnih značilnosti: starost 39 let, trajanje bolezni 7,0 let, ocena EDSS 2,0. Poleg tega je imelo 16 % bolnikov rezultat po EDSS > 3,5, 28 % jih je imelo ≥ 2 recidiva v predhodnem letu in 42 % se jih je predhodno zdravilo z drugimi odobrenimi oblikami zdravljenja MS. V kohorti MRS je imelo 36 % bolnikov, ki so vstopali v študijo, lezije Gd+ ob izhodišču (povprečno število lezij Gd+ 1,4).

V študiji CONFIRM so imeli bolniki naslednje mediane izhodiščnih značilnosti: starost 37 let, trajanje bolezni 6,0 let, ocena EDSS 2,5. Poleg tega je imelo 17 % bolnikov rezultat po EDSS > 3,5, 32 % jih je imelo ≥ 2 recidiva v predhodnem letu in 30 % se jih je predhodno zdravilo z drugimi odobrenimi oblikami zdravljenja MS. V kohorti MRS je imelo 45 % bolnikov, ki so vstopali v študijo, lezije Gd+ ob izhodišču (povprečno število lezij Gd+ 2,4).

V primerjavi s placebom so imeli bolniki, zdravljeni z dimetilfumaratom, klinično pomembno in statistično značilno zmanjšanje primarnega opazovanega dogodka v študiji DEFINE, delež bolnikov z recidivom pri 2 letih; in primarni opazovani dogodek v študiji CONFIRM, letna stopnja recidivov, (annualised relapse rate - ARR), pri 2 letih.

Preglednica 4. Klinične končne točke in končne točke MRI za študije DEFINE and CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetilfumarat 240 mg dvakrat na	Placebo	Dimetilfumarat 240 mg dvakrat na	Glatiramer acetat
Klinični opazovani dogodka					
Št. bolnikov	408	410	363	359	350
Letni delež recidiva	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Razmerje (95-% IZ)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Delež recidiva	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Razmerje tveganj (95-% IZ)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Delež z 12-tedenskim potrjenim napredovanjem bolezni	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Razmerje tveganj (95-% IZ)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Delež s 24 tedenskim potrjenim napredovanjem bolezni	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetilfumarat 240 mg dvakrat na	Placebo	Dimetilfumarat 240 mg dvakrat na	Glatiramer acetat
Razmerje tveganj (95-% IZ)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Opazovani dogodki na MRSb^b					
Št. bolnikov	165	152	144	147	161
Povprečno (mediano) število novih ali na novo povečanih lezij T2 v 2 letih	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Povprečno razmerje lezije (95-% IZ)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Povprečno število (mediana) lezij Gd pri 2 letih	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Razmerje obetov (95-% IZ)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Povprečno (mediano) število novih hipointenzivnih lezij T1 v 2 letih	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Povprečno razmerje lezije (95-% IZ)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aVse analize kliničnih opazovanih dogodkov so bile z namenom zdravljenja; ^bv analizi MRS je bila uporabljena skupina MRS

*vrednost P < 0,05; **vrednost P < 0,01; ***vrednost P < 0,0001; #ni statistično značilno

V odprto nekontrolirano 8-letno podaljšano študijo (ENDORSE) je bilo vključenih 1.736 primernih bolnikov z RRMS iz ključnih študij (DEFINE in CONFIRM). Primarni cilj študije je bil oceniti dolgoročno varnost dimetilfumarat pri bolnikih z RRMS. Od 1.736 bolnikov se jih je približno polovica (909, 52 %) zdravila 6 let ali več. 501 bolnik je bil neprekinjeno zdravljen z dimetilfumaratom 240 mg dvakrat na dan v vseh 3 študijah in 249 bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni s placebom v študijah DEFINE in CONFIRM, je prejelo zdravljenje z 240 mg dvakrat na dan v študiji ENDORSE. Bolniki, ki so stalno prejeli zdravilo dvakrat na dan, so se zdravili do 12 let.

Med študijo ENDORSE več kot pol vseh bolnikov, zdravljenih z zdravilom dimetilfumaratom v odmerku 240 mg dvakrat na dan, ni imelo recidiva. Pri bolnikih, ki so se neprekinjeno zdravili dvakrat na dan v vseh 3 študijah, je bil prilagojen ARR 0,187 (95-odstotni IZ: 0,156, 0,224) v študijah DEFINE in CONFIRM ter 0,141 (95 % IZ: 0,119, 0,167) v študiji ENDORSE. Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli placebo, se je prilagojeni ARR zmanjšal z 0,330 (95 % IZ: 0,266, 0,408) v študijah DEFINE and CONFIRM na 0,149 (95 % IZ: 0,116, 0,190) v študiji ENDORSE.

V študiji ENDORSE večina bolnikov (> 75 %) ni imela potrjenega napredovanja invalidnosti (merjenega kot 6-mesečnega trajnega napredovanja invalidnosti). Združeni rezultati iz teh treh študij so pokazali, da so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom dimetilfumaratom, skladne in majhne deleže potrjenega napredovanja invalidnosti, z rahlim zvečanjem povprečnih rezultatov po EDSS v študiji ENDORSE. Rezultati MRI (do 6. leta, vključno s 752 bolniki, ki so bili predhodno vključeni v

kohorto MRI študij DEFINE in CONFIRM), so pokazali, da večina bolnikov (približno 90 %) ni imela lezij, vidnih z Gd. V vseh 6 letih je popravljeno povprečno število novih ali na novo povečanih lezij T2 in novih lezij T1 na leto ostalo majhno.

Učinkovitost pri bolnikih z zelo aktivno boleznijo

V študijah DEFINE in CONFIRM so v podskupini bolnikov z zelo aktivno boleznijo opazili učinke stalnega zdravljenja na recidive, medtem ko so učinki glede na čas pri 3-mesečnem trajnostnem napredovanju bolezni niso bili jasno dokazani. Zaradi zasnove študije je bila zelo aktivna bolezen opredeljena kot sledi:

- bolniki z 2 ali več recidivi v enem letu ali z eno ali več lezijo, vidno z Gd pri MRS možganov (n = 42 za DEFINE; n = 51 za CONFIRM) ali
- Bolniki, ki se niso odzivali na poln in ustrezen cikel (vsaj eno leto zdravljenja) z beta-interferoni, ki so imeli v preteklem letu vsaj 1 recidiv, medtem ko so se zdravili, in ki so imeli vsaj 9 T2-hiperintenzivnih lezij na MRS možganov ali vsaj 1 lezijo, vidno z Gd, ali bolniki, ki so v preteklem letu imeli nespremenjeno ali večje število lezij v primerjavi s prejšnjima 2 letoma (n = 177 za DEFINE; n = 141 za CONFIRM).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost dimetilfumarata pri pediatrični RRMS so ocenili v randomizirani odprti aktivno kontrolirani (interferon beta-1a) študiji s paralelnima skupinama bolnikov z RRMS, starih od 10 do manj kot 18 let. Sto petdeset bolnikov so randomizirali na dimetilfumarat (240 mg dvakrat na dan peroralno) ali interferon beta-1a (30 µg i.m. enkrat na teden) 96 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov brez novih ali na novo rastočih hiperintenzivnih lezij T2 na možganskih MRS v 96. tednu. Glavni sekundarni opazovani dogodek je bilo število novih ali na novo rastočih hiperintenzivnih lezij T2 na možganskih MRS v 96. tednu. Predstavljamo deskriptivno statistiko, ker ni bila vnaprej načrtovana nobena potrditvena hipoteza za primarni opazovani dogodek.

Delež bolnikov v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (intent-to-treat - ITT), brez novih ali na novo rastočih MRS lezij T2 v 96. tednu glede na izhodišče je bil 12,8 % pri dimetilfumaratu proti 2,8 % v skupini z interferonom beta-1a. Srednje število novih ali na novo rastočih lezij T2 v 96. tednu glede na izhodišče, popravljeno za izhodiščno število lezij T2 in starost (populacija ITT, iz katere so izključili bolnike brez meritev MRS), je bilo 12,4 pri dimetilfumaratu in 32,6 pri interferonu beta-1a.

Verjetnost kliničnega recidiva ob koncu 96-tedenskega obdobja odprte študije je bila 34 % v skupini z dimetilfumaratom in 48 % v skupini z interferonom beta-1a.

Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih (starih od 13 do manj kot 18 let), ki so prejeli dimetilfumarat, se je kvalitativno skladal s tistim, ki so ga prej ugotovili pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

5.2 Farmakodinamične lastnosti

Peroralno uporabljen dimetilfumarat je predmet hitre predsistemske hidrolize z esterazami, kjer se pretvori v svoj najpomembnejši presnovek, monometil fumarat, ki je prav tako aktiven. Po peroralni uporabi dimetilfumarata tega v plazmi ni mogoče določiti. Zato so vse farmakokinetične analize za dimetilfumarat izvedli s koncentracijami monometil fumarata v plazmi. Farmakokinetične podatke so pridobili pri osebah z multiplo sklerozo in pri zdravih prostovoljcih.

Absorpcija

T_{max} monometil fumarata je 2 do 2,5 ure. Zdravilo dimetilfumarat neuraxpharm gastrorezistentne trde kapsule vsebujejo granulat, ki je zaščiten z enterično oblogo, zato se absorpcija začne šele, ko zapusti želodec (na splošno manj kot 1 uro). Po dajanju 240 mg dvakrat na dan s hrano je bila pri osebah z multiplo sklerozo mediana najvišje koncentracije (C_{max}) 1,72 mg/l in celotna površina pod krivuljo

(AUC) 8,02 h.mg/l. Na splošno sta se $C_{\max}$ in AUC v preučevanem razponu odmerka zvišala približno sorazmerno z odmerkom (120 mg do 360 mg).

V študijah so bolniki z multiplo sklerozo v 4-urnih časovnih razmikih prejeli dva 240 mg odmerka kot del režima odmerjanja trikrat na dan. To je povzročilo minimalno kopičenje izpostavitve s povečanjem mediane $C_{\max}$ za 12 % v primerjavi z odmerjanjem dvakrat na dan (1,72 mg/l za dvakrat na dan v primerjavi z 1,93 mg/l za trikrat na dan) brez vplivov na varnost.

Hrana nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost dimetilfumaratu. Vendar pa je treba dimetilfumarat jemati s hrano zaradi boljšega prenašanja vročinskega obilvanja ali prebavnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve po peroralnem dajanju 240 mg dimetilfumarata se giblje med 60 in 90 l. Vezava monometil fumarata na beljakovine človeške plazme se običajno giblje med 27 % in 40 %.

Biotransformacija

Pri ljudeh se dimetilfumarat izčrpno presnovi, pri čemer se manj kot 0,1 % odmerka izloči kot nespremenjenega dimetilfumarata s sečem. Preden doseže sistemski obtok, ga presnovijo esterase, ki so v prebavilih, krvi in tkivu prisotne povsod. Nadalje se presnovi v ciklu trikarboksilne kisline, brez sodelovanja sistema citokroma P450 (CYP). V študiji enkratnega odmerka 240 mg ^{14}C -dimetilfumarata so identificirali glukozo kot prevladujoči presnovek v plazmi pri človeku. Drugi presnovki v obtoku vključujejo fumarno kislino, citronsko kislino in monometil fumarat. Presnova fumarne kisline poteka v ciklu trikarboksilne kisline, glavno pot izločanja pa je izdihovanje CO_2 .

Izločitev

Izdihovanje CO_2 je glavna pot izločanja dimetilfumarata, ki predstavlja 60 % odmerka. Izločanje skozi ledvice in z blatom sta sekundarni poti izločanja, pri čemer prva predstavlja 15,5 % in druga 0,9 % odmerka.

Končni razpolovni čas monometil fumarata je kratek (približno 1 uro), pri večini posameznikov pa po 24 urah v obtoku ni prisotnega monometil fumarata. Pri več odmerkih dimetilfumarata pri terapevtskem režimu ne pride do kopičenja izhodne učinkovine ali monometil fumarata.

Linearnost

Pri preučevanih enkratnih in večkratnih odmerkih razpona odmerka 120 mg in 360 mg se izpostavljenost dimetilfumaratu večja približno sorazmerno z odmerkom.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Na podlagi rezultatov analize variance (ANOVA, analysis of variance), je telesna masa glavna sospremenljivka izpostavljenosti (po $C_{\max}$ in AUC) pri osebah z RRMS, vendar ni vplivala na ukrepe glede varnosti in učinkovitosti, ki so jih ovrednotili v kliničnih študijah.

Spol in starost nista klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko dimetilfumarata. Farmakokinetike pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso preučili.

Okvara ledvic

Ker je ledvična pot druga pot za izločanje dimetilfumarata, na katero odpade manj kot 16 % uporabljenega odmerka, ocene farmakokinetike pri posameznikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Okvara jeter

Ker dimetilfumarat in monometil fumarat presnavljajo esterase brez udeležbe sistema CYP450, ocene farmakokinetike pri posameznikih z okvaro jeter niso izvedli.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični profil dimetilfumarata v odmerku 240 mg dvakrat na dan so ocenjevali v majhni odprti nekontrolirani študiji pri bolnikih z RRMS, starih od 13 do 17 let (n=21). Farmakokinetika dimetilfumarata pri teh mladostnikih je bila skladna s tisto, ki so jo prej opazili pri odraslih bolnikih (C_{max}: 2.00±1.29 mg/l; AUC_{0-12 ur}: 3,62±1,16 h.mg/l, kar ustreza skupni dnevni AUC 7,24 h.mg/l).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželenih učinkov, opisanih v spodnjih poglavjih Toksikologija in Vpliv na sposobnost razmnoževanja, v kliničnih študijah niso opazili, vendar so jih opazili pri živalih s podobnimi ravni izpostavljenosti, kot so ravni klinične izpostavljenosti.

Genotoksičnost

Dimetilfumarat in monometilfumarat sta bila negativna v nizu preskusov *in vitro* (Ames, kromosomska aberacija celic sesalcev). Dimetilfumarat je bil pri podganah v preskusu mikronukleusov *in vivo* negativen.

Karcinogeneza

Študije kancerogenosti dimetilfumarata so izvajali do 2 leti pri miših in podganah. Dimetilfumarat so peroralno dajali mišim v odmerkih 25, 75, 200 in 400 mg/kg/dan in v odmerkih 25, 50, 100 in 150 mg/kg/dan podganam.

Pri miših se je incidenca karcinoma ledvičnih tubulov zvišala pri 75 mg/kg/dan, kar je ustreznik izpostavljenosti (AUC) pri priporočenem odmerku pri ljudeh. Pri podganah se je incidenca karcinoma ledvičnih tubulov in adenoma Leydigovih celic v modih zvišala pri 100 mg/kg/dan, kar je približno 2-kratnik izpostavljenosti pri priporočenem odmerku pri ljudeh. Pomen teh ugotovitev za tveganje pri ljudeh ni znan.

Incidenca ploščatoceličnega papiloma in karcinoma v proventrikulu (predželodcu) se je zvišala pri ustrezniku izpostavljenosti priporočenega odmerka pri ljudeh pri miših in pod ustreznikom priporočenega odmerka pri ljudeh pri podganah (na podlagi AUC). Za predželodec pri glodavcih pri ljudeh ni ustreznega organa.

Toksikologija

Z dimetilfumaratom v obliki suspenzije (dimetilfumaratom v 0,8 % hidroksipropil metilcelulozi) so izvedli predklinične študije pri glodavcih, kuncih in opicah, ki so jim suspenzijo dajali s peroralno gavažo. Kronično študijo toksičnosti pri psih so izvedli s peroralnim dajanjem kapsul dimetilfumarata.

Po ponavljajočem se peroralnem dajanju dimetilfumarata mišim, podganam, psom in opicam so opazili spremembe na ledvicah. Pri vseh vrstah so opazili regeneracijo epitelijskega ledvičnih tubulov, kar kaže na poškodbo. Pri podganah so pri vseživljenjskem dajanju opazili hiperplazijo ledvičnih tubulov

(2-letna študija). Pri psih, ki so 11 mesecev prejeli dnevne peroralne odmerke dimetilfumarata, so opazili izračunano mejo za kortikalno atrofijo pri 3-kratniku priporočenega odmerka na osnovi AUC. Pri opicah, ki so 12 mesecev prejemale dnevne peroralne odmerke dimetilfumarata, so opazili nekrozo posamičnih celic pri 2-kratniku priporočenega odmerka na osnovi AUC. Fibrozo intersticija in kortikalno atrofijo so opazili pri 6-kratniku priporočenega odmerka na osnovi AUC. Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan.

V modih so pri podganah in psih ugotovili degeneracijo seminiferne epitelija. Te izsledke so opazili pri približno priporočenem odmerku pri podganah in pri 3-kratniku priporočenega odmerka pri psih (na osnovi AUC). Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan.

Izsledki v predželodcu miši in podgan so v 3-mesečnih in daljših študijah so bili sestavljeni iz ploščatocelične hiperplazije in hiperkeratoze epitelija in vnetje ter ploščatocelični papilom in karcinom. Za predželodec miši in glodavcev pri ljudeh ni ustreznega organa.

Strupenost za razmnoževanje in razvoj

Peroralno dajanje dimetilfumarata podganjim samcem v odmerkih 75, 250 in 375 mg/kg/dan pred parjenjem in med njim ni vplivalo na plodnost samcev do najvišjega testiranega odmerka (vsaj 2-kratnik priporočenega odmerka na osnovi AUC). Peroralno dajanje dimetilfumarata podganjim samicam v odmerkih 25, 100 in 250 mg/kg/dan pred parjenjem in med njim ter nadaljevanje do 7. dne brejosti je povzročilo zmanjšanje števila estrusnih stopenj na 14 dni in zvišanje števila živali s podaljšanjem diestrusa pri najvišjem testiranem odmerku (11-kratnik priporočenega odmerka na osnovi AUC). Vendar pa te spremembe niso vplivale na plodnost ali število zarodkov, ki so bili sposobni preživeti.

Pokazalo se je, da dimetilfumarat pri podganah in kuncih prehaja skozi membrano posteljice v kri ploda, z razmerjem koncentracije v plazmi pri plodu glede na mater 0,48 proti 0,64 pri podganah in 0,1 pri kuncih. Pri nobenem odmerku dimetilfumarata niso opazili deformacij pri podganah ali kuncih. Dajanje dimetilfumarata v peroralnih odmerkih 25, 100 in 250 mg/kg/dan brejim podganam v obdobju organogeneze je povzročilo neželene učinke za mater pri 4-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC, nizko telesno maso plodov in zapozneno okostenitev (stopalnic in prstnic zadnjih tac) pri 11-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC. Nižjo težo ploda in zapozneno okostenjevanje so smatrali kot sekundarno posledica toksičnosti za mater (zmanjšana telesna teža in poraba hrane).

Peroralno dajanje dimetilfumarata pri odmerkih 25, 75 in 150 mg/kg/dan brejim kunčjim samicam med organogenezo ni vplivalo na razvoj zarodka/ploda in je pri 7-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC povzročilo zmanjšanje telesne mase kunčje samice in pri 16-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC povečanje abortusov.

Peroralno dajanje dimetilfumarata pri odmerku 25, 100 in 250 mg/kg/dan podganam med brejostjo in laktacijo je pri 11-kratniku priporočenega odmerka na podlagi AUC povzročilo nižjo telesno maso F1 potomcev in zapozneno spolno zrelost F1 samcev. Učinkov na plodnost pri F1 potomcih ni bilo. Nižjo telesno maso potomcev so pripisali toksičnosti za mater.

Toksičnost pri mladih živalih

Dve študiji toksičnosti na juvenilnih podganah, ki so jim peroralno vsak dan dajali dimetilfumarat od postnatalnega dne (PND) 28 do vključno PND 90-93 (kar pri ljudeh ustreza starosti približno 3 leta ali več), sta pokazali podobne toksičnosti za tarčna organa ledvico in predželodec kot pri odraslih živalih. V prvi študiji dimetilfumarat ni vplival na razvoj, nevrovedenje in plodnost samcev in samic do največjega odmerka 140 mg/kg/dan (približno 4,6-kratnik priporočenega odmerka pri ljudeh na podlagi omejenih podatkov o AUC pri pediatričnih bolnikih).

Prav tako v drugi študiji na samcih juvenilnih podgan niso ugotovili nikakršnih učinkov na razmnoževalne in pomožne organe samcev do največjega odmerka dimetilfumarata 375 mg/kg/dan (približno 15-kratnik domnevne AUC pri priporočenem pediatričnem odmerku). Vendar sta bili pri samcih juvenilnih podgan očitni zmanjšana vsebnost kostnih mineralov in gostota v stegenici in ledvenih vretencih. Denzitometrične spremembe kosti so ugotovili tudi pri juvenilnih podganah po peroralnem dajanju diroksimelfumarata, še enega estra fumarne kisline, ki se in vivo presnavlja v isti aktivni presnovek monometilfumarat. NOAEL za denzitometrične spremembe pri juvenilnih podganah je približno 1,5-kratnik domnevne AUC pri priporočenem pediatričnem odmerku. Možna je povezava kostnih učinkov z zmanjšano telesno maso, vendar vpletenosti neposrednega učinka ni mogoče izključiti. Pomen ugotovitev na kosteh je za odrasle bolnike omejen. Pomen za pediatrične bolnike ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

Premrežen natrijev karmelozat

Brezvoden koloidni silicijev dioksid

Natrijev stearilfumarat

Kopolimer metakrilne kisline - metil metakrilat (1:1)

Kopolimer metakrilne kisline – etil akrilat (1:1) disperzija 30 odstotkov smukec

trietilcitrata

polisorbat 80

glicerilmonostearat 40–55

Kapsula

želatina

Titanov dioksid (E171)

Rumen železov oksid (E172)

Briljantno modra FCF (E133)

Črnilo kapsule

šelak

črni železov oksid (E172)

propilenglikol (E1520)

Amonijev hidroksid 28 %

6.2 Inkompatibilnosti

Se ne uporablja.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Gastrorezistentne trde kapsule 120 mg

14 ali 56 kapsul v pretisnih omotih iz aluminija/PVC/PVDC.

14 x 1 kapsul v perforiranih iz aluminija/PVC/PVDC deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Gastrorezistentne trde kapsule 240 mg

14, 56, 168 ali 196 kapsul v pretisnih omotih iz aluminija/PVC/PVDC.

56 x 1 kapsul v perforiranih iz aluminija/PVC/PVDC deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebna navodila za shranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

Avda. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despí - Barcelona

Španija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1810/001

EU/1/24/1810/002

EU/1/24/1810/003

EU/1/24/1810/004

EU/1/24/1810/005

EU/1/24/1810/006

EU/1/24/1810/007

EU/1/24/1810/008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve

:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

Agencija <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC(-I), ODGOVOREN(-I) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC(-I), ODGOVOREN(-I) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

ali

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

ali

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

ali

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet (MAH= z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Dimetilfumarat Neuraxpharm 120 mg gastrozistentne trde kapsule
dimetilfumarat

2. NAVEDBA AKTIVNIH UČINKOVIN

Ena gastrozistentna trda kapsula vsebuje 120 mg dimetilfumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 gastrozistentnih trdih kapsul
56 gastrozistentnih trdih kapsul
14 x 1 gastrozistentnih trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1810/001	14 gastrozistentnih trdih kapsul
EU/1/24/1810/002	14 x 1 gastrozistentnih trdih kapsul
EU/1/24/1810/003	56 gastrozistentnih trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Dimethylfumarate Neuraxpharm 120 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Dimetilfumarat Neuraxpharm 240 mg gastrozistentne trde kapsule
dimetilfumarat

2. NAVEDBA AKTIVNIH UČINKOVIN

Ena gastrozistentna trda kapsula vsebuje 240 mg dimetilfumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 gastrozistentnih trdih kapsul
56 gastrozistentnih trdih kapsul
168 gastrozistentnih trdih kapsul
196 gastrozistentnih trdih kapsul
56 x 1 gastrozistentnih trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1810/004	14 gastrozistentnih trdih kapsul
EU/1/24/1810/005	56 gastrozistentnih trdih kapsul
EU/1/24/1810/006	56 x 1 gastrozistentnih trdih kapsul
EU/1/24/1810/007	168 gastrozistentnih trdih kapsul
EU/1/24/1810/008	196 gastrozistentnih trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

dimetilfumarat neuraxpharm 240 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI TRAKOVIH

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Dimetilfumarat Neuraxpharm 120 mg gastrorezistentne trde kapsule
dimetilfumarat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI TRAKOVIH

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Dimetilfumarat Neuraxpharm 240 mg gastrorezistentne trde kapsule
dimetilfumarat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: Informacije za bolnika

Dimetilfumarat Neuraxpharm 120 mg gastrorezistentne trde kapsule Dimetilfumarat Neuraxpharm 240 mg gastrorezistentne trde kapsule

dimetil fumarat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- To zdravilo je bilo predpisano vam osebno. Ne dajajte ga drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm
3. Kako jemati zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dimetilfumarat Neuraxpharm
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm

Dimetilfumarat Neuraxpharm je zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino **dimetilfumarat**.

Za kaj uporabljamo Dimetilfumarat Neuraxpharm

Zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm se uporablja za zdravljenje recidivno-remitentne multiple skleroze (MS) pri bolnikih, starih 13let ali več.

MS je dolgotrajno stanje, ki vpliva na osrednji živčni sistem (OŽS), vključno z možgani in hrbtenjačo. Za recidivno-remitentno MS so značilni ponavljajoči se napadi (recidivi) simptomov živčnega sistema. Simptomi se med bolniki razlikujejo, vendar običajno vključujejo težave s hojo, občutek neravnovesja in težave z vidom (npr. zamegljen ali dvojni vid). Ti simptomi lahko povsem izginejo, ko recidiv mine, vendar pa lahko nekatere težave ostanejo.

Kako deluje zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm

Zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm deluje tako, da ustavi obrambni sistem vašega telesa, da bi poškodoval vaše možgane in hrbtenjačo. Pomaga lahko tudi pri zakasnitvi poslabšanja MS v prihodnje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm

Ne jemljite zdravila Dimetilfumarat Neuraxpharm

- če ste **alergični na dimetilfumarat** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če **sumite, da imate redko možgansko okužbo, imenovano progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), ali če vam je bila potrjena PML.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm lahko vpliva na **število belih krvničk**, vaše **ledvice** in **jetra**. Preden boste začeli jemati zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm, bo zdravnik opravil krvne preiskave, da določi število belih krvničk, in preveril, ali vaše ledvice in jetra pravilno delujejo. Zdravnik bo te preiskave opravljal periodično med zdravljenjem. Če se število vaših belih krvničk med zdravljenjem zmanjša, lahko zdravnik razmisli o dodatnih analitičnih preizkusih ali prekine vaše zdravljenje.

Pred začetkom jemanja zdravila Dimetilfumarat Neuraxpharm se **posvetujte z zdravnikom**, če imate:

- hudo bolezen **ledvic**,
- hudo bolezen **jeter**,
- bolezen **želodca** ali **črevesja**,
- resno **okužbo** (kot je pljučnica).

Pri zdravljenju z dimetilfumaratom se lahko pojavi herpes zoster (pasovec). V nekaterih primerih je prišlo do resnih zapletov. Če sumite, da imate kakršne koli simptome pasovca, o tem takoj **obvestite zdravnika**.

Če menite, da se vaša MS poslabšuje (npr. šibkost ali spremembe vida) ali če opazite nove simptome, se takoj posvetujte z zdravnikom, ker so to lahko simptomi redke možganske okužbe, imenovane (PML). PML je resna bolezen, ki lahko povzroči hudo prizadetost ali smrt.

O redkem, a resnem ledvičnem obolenju (znan kot Fanconijev) sindrom so poročali v povezavi s kombinacijo zdravila, ki vsebuje dimetilfumarat in druge estre fumarne kisline in se uporablja za zdravljenje psoriaze (kožne bolezni). Če opazite, da odvajate več urina, da ste bolj žejni in pijete več kot običajno, če se vam zdi, da imate slabšo mišično moč, ste si zlomili kost ali čutite bolečine, se čim prej pogovorite z zdravnikom, ki bo ta stanja podrobneje preučil.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 10 let, ker za to starostno skupino ni podatkov.

Druga zdravila in zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še zlasti:

- zdravila, ki vsebujejo estre **fumarne kisline** (fumarate), ki se uporabljajo za zdravljenje psoriaze;
- **zdravila, ki vplivajo na imunski sistem telesa**, vključno s **kemoterapijo**, **imunosupresivi** ali **drugimi zdravili za zdravljenje MS**;
- **zdravila, ki vplivajo na ledvice**, vključno z nekaterimi **antibiotiki** (uporabljajo se za zdravljenje okužb), »**tablete za odvajanje vode**« (*diuretiki*), **nekateri vrste zdravil proti bolečinam** (kot je ibuprofen in druga podobna protivnetna zdravila in zdravila, ki jih kupite brez zdravniškega recepta) in zdravila, ki vsebujejo **litij**;
- jemanje zdravila Dimetilfumarat Neuraxpharm z določenimi vrstami cepiv (*živa cepiva*) lahko

povzroči, da pride do okužbe, zato se je treba temu izogibati. Zdravnik vam bo svetoval glede tega, ali morate prejeti druge vrste cepiv (neživa cepiva).

Zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm skupaj z alkoholom

Zaužitju močnih alkoholnih pijač (več kot 30 vol. % alkohola, npr. žganja) v količinah, ki niso majhne (več kot 50 ml), se je treba eno uro pred jemanjem in eno uro po jemanju zdravila Dimetilfumarat Neuraxpharm izogniti, saj lahko alkohol vpliva na to zdravilo. To lahko povzroči vnetje želodca (*gastritis*), zlasti pri osebah, ki so nagnjene h gastritisu.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Podatkov o učinkih tega zdravila na nerojenega otroka, če se uporablja med nosečnostjo, je omejeno. Ne uporabljajte zdravila Dimetilfumarat Neuraxpharm, če ste noseči, razen če ste se o tem pogovorili s svojim zdravnikom in je to zdravilo za vas očitno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali učinkovina zdravila Dimetilfumarat Neuraxpharm prehaja v materino mleko. Zdravnik vam bo svetoval, ali morate prenehati z dojenjem ali prenehati uporabljati Dimetilfumarat Neuraxpharm. To pomeni pretehtanje koristi dojenja za vašega otroka in koristi zdravljenja za vas.

Upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovano, da bi zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Začetni odmerek: 120 mg dvakrat na dan.

Ta začetni odmerek jemljite prvih 7 dni, nato pa jemljite redni odmerek.

Redni odmerek: 240 mg dvakrat na dan.

Zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm je za peroralno uporabo.

Vsako kapsulo pogoltnite celo z nekaj vode. Kapsule ne razpolavljajte, ne drobite, ne raztapljajte, ne sesajte in ne žvečite, saj lahko to poveča število nekaterih neželenih učinkov.

Zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm vzemite s hrano – to lahko pomaga zmanjšati nekatere zelo pogoste neželene učinke (naštete v poglavju 4).

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Dimetilfumarat Neuraxpharm, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč kapsul, **se takoj posvetujte z zdravnikom**. Morda boste imeli neželene učinke, podobne opisanim spodaj v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Izpuščen odmerek lahko vzamete, če so do naslednjega odmerka še vsaj 4 ure. počakajte, da je čas za naslednji načrtovani odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm lahko zniža število limfocitov (vrsta belih krvnih celic). Če imate dlje časa nizko število belih krvnih celic, se lahko poveča tveganje za okužbo, kar vključuje tudi redko okužbo možganov, imenovano progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). PML lahko povzroči hudo prizadetost ali smrt. PML se je pojavila po 1 do 5 letih zdravljenja, zato mora zdravnik še naprej spremljati vaše bele krvne celice med zdravljenjem, vi pa morate biti pozorni na morebitne simptome PML, kot je opisano spodaj. Tveganje za PML je lahko večje, če ste že vzeli zdravilo, ki poslabša funkcionalnost imunskega sistema vašega telesa.

Simptomi PML so lahko podobni simptomom recidiva multiple skleroze. Simptomi lahko vključujejo novo nastalo ali poslabšano oslabeleost ene strani telesa; okornost; spremembe vida, mišljenja in spomina; zmedenost in osebnostne spremembe ali težave z govorom in komuniciranjem, ki lahko trajajo dlje kot nekaj dni. Če imate občutek, da se med zdravljenjem z dimetilfumaratom vaša MS slabša ali opazite nove simptome, je zelo pomembno, da se čim prej posvetujete z zdravnikom. O zdravljenju se pogovorite s svojim partnerjem ali negovalcem. Pojavijo se lahko simptomi, ki se jih sami morda ne zavedate.

→ Če imate katerega koli od teh simptomov, takoj pokličite zdravnika

Hude alergijske reakcije

Pogostnosti hudih alergijskih reakcij ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov (neznana). Rdečina obraza ali telesa (*vročinsko oblikvanje*) je zelo pogost neželeni učinek. Če pa rdečino spremlja rdeč izpuščaj ali koprivnica **in** dobite enega ali več naslednjih simptomov:

- oteklost obraza, ustnic, ust, ali jezika (*angioedema*)
- sopenje, težave z dihanjem ali zasoplost (*dispnejo, hipoksija*)
- omotica ali izguba zavesti (*hipotenzija*)

potem to utegne predstavljati hudo alergijsko reakcijo (*anafilaksija*).

→ **Takoj morate prenehati jemati zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm in poklicati zdravnika**

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko *pri več kot 1 od 10 bolnikov*)

- rdečina obraza ali telesa, občutek toplote, vročine, pekoč občutek ali občutek srbenja (*vročinsko oblikvanje*)
- redko blato (*driska*)
- siljenje na bruhanje (*navzea*)
- trebušna bolečina ali krči

→ **Jemanje zdravila s hrano** lahko pomaga zmanjšati zgoraj navedene neželene učinke

Snovi, imenovane ketoni, ki v telesu nastajajo naravno, se med jemanjem zdravila Dimetilfumarat Neuraxpharm zelo pogosto pojavijo v testih urina.

O obvladovanju teh neželenih učinkov se **pogovorite z zdravnikom**. Zdravnik lahko vaš odmerek zmanjša. Ne zmanjšajte svojega odmerka, razen če vam je zdravnik tako naročil.

Pogosti (pojavi se lahko *pri največ 1 od 10 bolnikov*)

- vnetje črevesne obloge (*gastroenteritis*)
- slabost (*bruhanje*)
- slaba prebava (*dispepsija*)
- vnetje želodčne obloge (*gastritis*)
- prebavne motnje
- pekoč občutek
- vročinski oblivi, občutek vročine
- srbeča koža (*pruritus*)
- izpuščaj
- rožnate ali rdeče lise na koži (*eritem*)
- izpadanje las in dlak (*alopecija*)

Neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi ali seča

- nizke ravni belih krvničk (*limfopenija, levkopenija*) v krvi. Zmanjšano število belih krvnih celic lahko pomeni, da je vaše telo manj sposobno, da se bori proti okužbam. Če imate resno okužbo (kot je pljučnica), se takoj pogovorite z zdravnikom.
- beljakovine (*albumin*) v seču
- zvišanje ravni jetrnih encimov (*ALT, AST*) v krvi

Občasni (pojavi se lahko *pri največ 1 od 100 bolnikov*)

- alergijske reakcije (*preobčutljivost*)
- zmanjšanje števila trombocitov

Redki (pojavi se lahko *pri največ 1 od 1000 bolnikov*)

- vnetje jeter in zvišanje ravni jetrnih encimov (*ALT ali AST v kombinaciji z bilirubinom*)

Neznani (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- herpes zoster (pasovec) s simptomi, kot so mehurčki, pekoč občutek, srbenje ali boleča koža, tipično na eni strani zgornjega dela telesa ali obraza, in drugi simptomi, kot so povišana telesna temperatura in šibkost v zgodnjih fazah okužbe, čemur sledi otopelost, srbenje ali rdeči madeži s hudo bolečino
- izcedek iz nosu (*rinoreja*)

Otroci (stari 13 let ali več) in mladostniki

Zgoraj navedeni neželeni učinki veljajo tudi za otroke in mladostnike.

O nekaterih neželenih učinkih so poročali pogosteje pri otrocih in mladostnikih kot pri odraslih, npr. o glavobolu, bolečinah ali krčih v trebuhu, *bruhanju*, bolečini v žrelu, kašlju in bolečinah med menstruacijo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. To vključuje vse možne neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. **nacionalni sistem za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S poročanjem o neželenih učinkih lahko pomagate zagotoviti več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Kako shranjevati zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dimetilfumarat Neuraxpharm

Aktivna učinkovina je dimetilfumarat.

Dimetilfumarat Neuraxpharm 120 mg: Ena kapsula vsebuje 120 mg dimetilfumarata.

Dimetilfumarat Neuraxpharm 240 mg: Ena kapsula vsebuje 240 mg dimetilfumarata.

Druge sestavine zdravila so: Vsebina kapsule: premrežen natrijev karmelozat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat, metakrilna kislina in metilmetakrilat, kopolimer 1 : 1, metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer 1 : 1, 30-odstotna disperzija, smukec, trietilcitrat, polisorbitat 80, glicerilmonostearat 40-55; kapsula: želatina, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), briljantno modra FCF (E133); črnilo za kapsule: šelak glazura, črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520), amonijev hidroksid 28 %.

Izgled zdravila Dimetilfumarat Neuraxpharm in vsebina pakiranja

Dimetilfumarat Neuraxpharm 120 mg gastrorezistentne trde kapsule so trde želatinske kapsule, dolžine: 19 mm, z belim telesom in svetlo zelenim pokrovčkom, z natisom na telesu 120 mg, in so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 14 ali 56 kapsul in 14 x 1 kapsul v perforiranih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Dimetilfumarat Neuraxpharm 240 mg gastrorezistentne trde kapsule so trde želatinske kapsule, dolžine: 23 mm, svetlo zelene barve, z natisom na telesu 240 mg, in so na voljo v pakiranjih po 14, 56, 168 ali 196 kapsul in 56 x 1 kapsulo v perforiranih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí - Barcelona
Španija
Tel: +34 93 475 96 00
E-pošta: medinfo@neuraxpharm.com

Proizvajalec

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Poljska

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

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

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

Za vse morebitne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Neuraxpharm Belgija
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +3630 464 6834

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

España

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

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Brain Therapeutics IKE
Τηλ: +302109931458

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.
Tel.: +48783423453

Portugal

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +351910259536

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Neuraxpharm Slovakia a.s.
Tel: +421255425562

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.