CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dimtelzo, 120 mg, kapsułki dojelitowe, twarde.
Dimtelzo, 240 mg, kapsułki dojelitowe, twarde.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dimtelzo, 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde.
Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 120 mg fumaranu dimetylu.

Dimtelzo, 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde.
Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 240 mg fumaranu dimetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda.

Dimtelzo, 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde.
Kapsułka w rozmiarze 0, o długości 21,4 mm, z zielonym, nieprzezroczystym wieczkiem oraz białym, nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem „DMF 120”, zawierająca minitabletki w kolorze białym do białawego.

Dimtelzo, 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde.
Kapsułka w rozmiarze 00, o długości 23,2 mm, z zielonym, nieprzezroczystym wieczkiem oraz zielonym, nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem „DMF 240”, zawierające minitabletki w kolorze białym do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Dimtelzo jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 13 lat i starszych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (*ang. relapsing-remitting multiple sclerosis,* RRMS).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie
Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy na dobę. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Jeżeli pacjent pominie dawkę, nie powinien przyjmować podwójnej dawki. Pacjent może przyjąć pominiętą dawkę, tylko jeśli zostanie zachowany odstęp 4 godzin pomiędzy dawkami. W przeciwnym razie, pacjent powinien poczekać do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki.

Tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy na dobę może ograniczyć występowanie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry oraz reakcje ze strony układu pokarmowego. W ciągu miesiąca należy wznowić stosowanie zalecanej dawki podtrzymującej, czyli 240 mg dwa razy na dobę.

Fumaran dimetylu należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego lub nagłe zaczerwienienie skóry, przyjmowanie fumaranu dimetylu z posiłkiem może poprawić tolerancję leku (patrz punkt 4.4, 4.5 i 4.8)

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
W badaniach klinicznych fumaran dimetylu stosowano u ograniczonej liczby pacjentów w wieku 55 lat i starszych, a także u niewystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni na produkt inaczej niż młodsi pacjenci (patrz punkt 5.2). Biorąc pod uwagę mechanizm działania substancji czynnej, teoretycznie nie ma powodów, dla których konieczne byłoby dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie badano fumaranu dimetylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Kliniczne badania farmakologiczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). W przypadku stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku 13 lat i starszych jest takie samo, jak u dorosłych.

Dane dotyczące stosowania u dzieci w wieku od 10 do 12 lat są ograniczone. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, jednak nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności fumaranu dimetylu u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułkę należy połykać w całości. Kapsułki ani jej zawartości nie należy kruszyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani rozgryzać, ponieważ powłoczka dojelitowa minitabletek zapobiega wystąpieniu podrażnienia przewodu pokarmowego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Podejrzenie lub rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badania krwi/analizy laboratoryjne

Czynność nerek
W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych czynności nerek (patrz punkt 4.8). Kliniczne znaczenie takich zmian nie jest znane. Zaleca się przeprowadzać ocenę czynności nerek (np. oznaczanie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi oraz ogólne badanie moczu) przed rozpoczęciem leczenia, po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Czynność wątroby
W wyniku leczenia fumaranem dimetylu może dojść do polekowego uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (≥3-krotnie przekroczona górna granica normy, GGN) i zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej (≥2-krotnie przekroczona GGN). Działania te mogą wystąpić w ciągu kilku dni, po kilku tygodniach lub po dłuższym okresie od rozpoczęcia stosowania. Po przerwaniu leczenia obserwowano ustąpienie działań niepożądanych. Zaleca się przeprowadzenie badania aktywności aminotransferaz (np. aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Limfocyty
U pacjentów leczonych fumaranem dimetylu może wystąpić limfopenia (patrz punkt 4.8). Bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia fumaranem dimetylu musi być wykonane badanie pełnej morfologii krwi, łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów.

Jeżeli liczba limfocytów okaże się być poniżej prawidłowego zakresu, należy przed wdrożeniem leczenia dokładnie zbadać możliwe tego przyczyny. Fumaranu dimetylu nie badano u pacjentów, u których już wcześniej występowała mała liczba limfocytów, a zatem u takich pacjentów należy go stosować ostrożnie. Leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów z ciężką limfopenią (liczbą limfocytów $<0,5 \times 10^9$/l).

Po rozpoczęciu leczenia co 3 miesiące trzeba wykonywać pełną morfologię krwi łącznie z oznaczeniem liczby limfocytów.

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia PML u pacjentów z limfopenią zaleca się wzmożony nadzór i postępowanie, jak następuje:
- u pacjentów z ciężką i długotrwałą limfopenią, (liczba limfocytów $<0,5 \times 10^9$/L), która utrzymuje się przez ponad 6 miesięcy, należy zaprzestać leczenia
- u pacjentów z długotrwałym umiarkowanym zmniejszeniem liczby limfocytów od $\geq 0,5 \times 10^9$/L do $<0,8 \times 10^9$/L, które utrzymuje się przez ponad sześć miesięcy, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka w związku z leczeniem fumaranem dimetylu.
- u pacjentów z liczbą limfocytów poniżej dolnej granicy normy (DGN), zgodnie z zakresem referencyjnym określonym przez lokalne laboratorium, zaleca się regularne kontrolowanie bezwzględnej liczby limfocytów. Należy uwzględnić czynniki, które mogą dodatkowo zwiększać indywidualne ryzyko wystąpienia PML (patrz podpunkt dotyczący PML niżej).

Liczbę limfocytów należy kontrolować do czasu ich powrotu do prawidłowych wartości (patrz punkt 5.1). Gdy to nastąpi i w przypadku braku innych metod leczenia, decyzja dotycząca ponownego wdrożenia leczenia fumaranem dimetylu po jego przerwaniu powinna opierać się na ocenie klinicznej.

Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *Magnetic resonance imaging*)

Przed rozpoczęciem leczenia fumaranem dimetylu powinien być dostępny wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj z badania wykonanego w ciągu poprzednich 3 miesięcy) do celów porównawczych. Należy rozważyć konieczność wykonania kolejnych badań MRI, zgodnie z

zaleceniami obowiązującymi w danym kraju lub rejonie. Badanie takie może być przeprowadzane w ramach ściślejszego monitorowania pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia PML. W przypadku klinicznego podejrzenia PML, należy niezwłocznie wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

U pacjentów leczonych fumaranem dimetylu zgłaszano przypadki PML (patrz punkt 4.8). PML jest oportunistycznym zakażeniem wywołanym wirusem Johna-Cunninghama (JCV, ang. *John Cunningham virus*), które może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności.

Stosowanie fumaranu dimetylu i innych produktów leczniczych zawierających fumarany wiązało się z przypadkami PML w przebiegu limfopenii (liczba limfocytów poniżej DGN). Długotrwała umiarkowana lub ciężka limfopenia wydaje się zwiększać ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu. Ryzyka tego nie można jednak wykluczyć u pacjentów z łagodną limfopenią.

Dodatkowe czynniki, które mogą przyczynić się do zwiększonego ryzyka PML w przebiegu limfopenii, są następujące:
- czas trwania leczenia fumaranem dimetylu; przypadki PML wystąpiły po upływie od około 1 roku do 5 lat leczenia, choć dokładna zależność pomiędzy wystąpieniem PML a czasem trwania leczenia nie jest znana,
- istotne zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ i w szczególności limfocytów T CD8+, które są ważnym elementem obrony immunologicznej (patrz punkt 4.8) oraz
- wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne (patrz poniżej).

Lekarze powinni ocenić stan pacjentów w celu określenia czy objawy podmiotowe wskazują na zaburzenia neurologiczne. Jeśli tak, należy ustalić, czy są one typowe dla SM, czy też mogą wskazywać na PML.

W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na PML należy wstrzymać stosowanie fumaranu dimetylu oraz przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, w tym oznaczenie DNA wirusa JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*). Objawy PML mogą przypominać nawrotowy rzut stwardnienia rozsianego. Typowe objawy PML są różnorodne, rozwijają się w ciągu dni lub tygodni i obejmują: postępujące osłabienie po jednej stronie ciała lub niezborność ruchową kończyn, zaburzenia widzenia, zmiany w toku myślenia, pamięci oraz orientacji, prowadzące do splątania i zmian osobowości. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na objawy podmiotowe wskazujące na PML, których pacjent może nie zauważyć. Należy też poradzić pacjentom, aby poinformowali partnera lub opiekunów o stosowanym leczeniu, ponieważ mogą oni zauważyć objawy podmiotowe, których pacjent nie jest świadomy.

PML może występować tylko przy jednoczesnym zakażeniu wirusem Johna-Cunninghama (JCV). Należy wziąć pod uwagę, że nie zbadano wpływu limfopenii na dokładność testu na oznaczenie miana przeciwciał anty-JCV w surowicy u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Należy również przypomnieć, że ujemny wynik tego testu (w przypadku prawidłowej liczby limfocytów) nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia wirusem JCV.

Jeśli u pacjenta wystąpi PML, należy całkowicie odstąpić od stosowania fumaranu dimetylu.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne

Nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w przypadku zmiany z leczenia innymi lekami modyfikującymi na leczenie fumaranem dimetylu. Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne może przyczynić się do wystąpienia PML u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu.

Przypadki PML zgłaszano u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem, przy czym PML stanowi znane ryzyko związane z jego stosowaniem. Lekarze powinni mieć świadomość, że przypadki PML występujące po niedawnym zaprzestaniu stosowania natalizumabu mogą nie wiązać się z limfopenią.

Ponadto większość potwierdzonych przypadków PML podczas stosowania fumaranu dimetylu wystąpiła u pacjentów poddawanych wcześniej leczeniu immunomodulacyjnemu.

Zmieniając inny lek modyfikujący przebieg choroby na fumaran dimetylu, należy uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania odstawianego leku, aby uniknąć addytywnego wpływu na układ odpornościowy i jednocześnie ograniczyć ryzyko nawrotu stwardnienia rozsianego. Zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi przed wdrożeniem leczenia fumaranem dimetylu oraz regularne przeprowadzanie tego badania w trakcie leczenia (patrz powyżej: Badania krwi/analizy laboratoryjne).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek i wątroby

Fumaranu dimetylu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a zatem należy go stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Ciężka czynna choroba układu pokarmowego

Fumaranu dimetylu nie badano u pacjentów z ciężką czynną chorobą układu pokarmowego, a zatem należy go stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Nagłe zaczerwienienie skóry

Nagłe zaczerwienie skóry stwierdzano u 34% uczestników badań klinicznych leczonych fumaranem dimetylu. U większości pacjentów, u których ono wystąpiło, objaw ten miał nasilenie łagodne lub umiarkowane. Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że nagłe zaczerwienienie skóry związane ze stosowaniem fumaranu dimetylu jest prawdopodobnie zależne od prostaglandyn. W przypadku pacjentów z niemożliwym do zaakceptowania zaczerwienieniem korzystne może być krótkotrwałe leczenie kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg bez otoczki dojelitowej (patrz punkt 4.5). W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników częstość i nasilenie nagłego zaczerwienienia skóry w okresie dawkowania były zmniejszone.

U 3 pacjentów spośród 2560 uczestników badań klinicznych leczonych fumaranem dimetylu wystąpiły silne objawy zaczerwienienia skóry, które były prawdopodobnie spowodowane reakcją nadwrażliwości lub rzekomoanafilaktyczną. Zdarzenia te nie zagrażały życiu, ale doprowadziły do hospitalizowania pacjenta. Lekarzy i pacjentów należy ostrzec o takim ryzyku w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji zaczerwienienia skóry (patrz punkty 4.2, 4.5 i 4.8).

Reakcje anafilaktyczne

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej po podaniu fumaranu dimetylu (patrz punkt 4.8). Objawami mogą być duszność, hipoksja, niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioworuchowy, wysypka lub pokrzywka. Nie jest znany mechanizm wywoływania reakcji anafilaktycznej przez fumaran dimetylu. Reakcja ta występuje zwykle po podaniu pierwszej dawki, może jednak wystąpić w dowolnym momencie leczenia i może być ciężka oraz stanowić zagrożenie dla życia. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe anafilaksji, należy przerwać stosowanie fumaranu dimetylu i natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną. Nie należy wznawiać leczenia (patrz punkt 4.8)

Zakażenia

W badaniach fazy III prowadzonych z kontrolą placebo u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu i u pacjentów otrzymujących placebo częstość występowania zakażeń (60% w porównaniu do 58%, odpowiednio) oraz ciężkich zakażeń (2% w porównaniu do 2%, odpowiednio) była podobna. Jednakże, ze względu na właściwości immunomodulacyjne fumaranu dimetylu (patrz punkt 5.1), jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, należy rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia fumaranem dimetylu, a przed jego wznowieniem przeprowadzić ponowną ocenę korzyści i ryzyka. Pacjentom przyjmującym fumaran dimetylu należy zalecić, aby zgłaszali lekarzowi wystąpienie objawów zakażenia. Nie należy rozpoczynać leczenia fumaranem dimetylu u pacjentów z ciężkimi zakażeniami, dopóki zakażenie nie ustąpi.

Nie obserwowano większej częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z liczbą limfocytów $<0,8 \times 10^9$/L lub $<0,5 \times 10^9$/L (patrz punkt 4.8). Jeżeli leczenie jest kontynuowane w obecności umiarkowanej do ciężkiej i długotrwałej limfopenii, nie można wykluczyć ryzyka oportunistycznych zakażeń, w tym PML (patrz podpunkt dotyczący PML w punkcie 4.4).

Zakażenia półpaścem
Podczas stosowania fumaranu dimetylu zgłaszano przypadki półpaśca (patrz punkt 4.8). Większości z nich nie uznano za ciężkie, ale zgłaszano też ciężkie przypadki, w tym półpasiec rozsiany, półpasiec oczny, półpasiec uszny, półpasiec z powikłaniami neurologicznymi, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu w półpaścu oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i rdzenia w półpaścu. Te działania niepożądane mogą wystąpić w dowolnym czasie leczenia. Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów półpaśca, zwłaszcza gdy zgłaszana jest współistniejąca limfocytopenia. W razie wystąpienia półpaśca należy wdrożyć odpowiednie leczenie. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami należy rozważyć zaprzestanie leczenia do czasu ustąpienia zakażenia (patrz punkt 4.8).

Rozpoczęcie leczenia

Leczenie fumaranem dimetylu należy włączać stopniowo, aby ograniczyć występowanie nagłego zaczerwienienia skóry oraz działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.2).

Zespół Fanconiego

Podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego fumaran dimetylu w połączeniu z innymi estrami kwasu fumarowego zgłaszano przypadki zespołu Fanconiego. Zespół Fanconiego jest zwykle przemijający, dlatego ważne jest jego wczesne rozpoznanie i przerwanie leczenia fumaranem dimetylu, aby zapobiec wystąpieniu zaburzeń czynności nerek i osteomalacji. Najważniejsze objawy to białkomocz, cukromocz (przy prawidłowym stężeniu glukozy we krwi), hiperaminoacyduria i fosfaturia (może występować jednocześnie z hipofosfatemią). Progresja może obejmować takie objawy, jak wielomocz, nadmierne pragnienie i osłabienie mięśni proksymalnych. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się osteomalacja hipofosfatemiczna z niezlokalizowanym bólem kości, podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy oraz złamania zmęczeniowe. Co istotne, zespół Fanconiego może wystąpić bez podwyższonego stężenia kreatyniny ani niskiego współczynnika filtracji kłębuszkowej. W razie wystąpienia niejednoznacznych objawów, należy rozważyć rozwój zespołu Fanconiego i wykonać odpowiednie badania.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwnowotworowe, immunosupresyjne i kortykosteroidy

Nie badano stosowania fumaranu dimetylu w połączeniu z lekami przeciwnowotworowymi ani immunosupresyjnymi, a zatem należy zachować ostrożność podczas ich równoczesnego stosowania.

W badaniach klinicznych nad stwardnieniem rozsianym leczenie nawrotowych rzutów choroby krótkimi seriami dożylnych kortykosteroidów nie wiązało się z klinicznie istotnym zwiększeniem częstości zakażeń.

Szczepionki

Podczas leczenia fumaranem dimetylu można rozważyć jednoczesne stosowanie szczepionek inaktywowanych zgodnie z krajowym kalendarzem szczepień. W badaniu klinicznym, w którym udział wzięło ogółem 71 pacjentów z RRMS, u pacjentów otrzymujących fumaran dimetylu w dawce 240 mg dwa razy dziennie przez co najmniej 6 miesięcy (n=38) lub niepegylowany interferon przez co najmniej 3 miesiące (n=33) wystąpiła porównywalna odpowiedź immunologiczna (definiowana jako ≥2-krotne zwiększenie miana przeciwciał w stosunku do stanu przed podaniem szczepionki) na toksoid tężcowy (antygen przypominający) i skoniugowaną polisacharydową szczepionkę przeciwko meningokokom grupy C (neoantygen), podczas gdy odpowiedź immunologiczna na różne serotypy nieskoniugowanej 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom (antygen T-niezależny) różniła się w obu grupach. Pozytywną odpowiedź immunologiczną, definiowaną jako ≥4-krotne zwiększenie miana przeciwciał, na trzy szczepionki uzyskano u mniejszej liczby pacjentów w obu grupach. Stwierdzono niewielkie liczbowe różnice w odpowiedzi na toksoid tężcowy i polisacharyd pneumokokowy serotypu 3 na korzyść pacjentów przyjmujących niepegylowany interferon.

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje u pacjentów przyjmujących fumaran dimetylu. Stosowanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może nieść za sobą zwiększone ryzyko zakażeń klinicznych, a zatem nie należy podawać ich pacjentom leczonym fumaranem dimetylu, chyba że, w wyjątkowych przypadkach zostanie uznane, iż ryzyko wynikające z braku szczepienia danego pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko związane ze szczepionką.

Inne pochodne kwasu fumarowego

Podczas leczenia fumaranem dimetylu należy unikać jednoczesnego stosowania innych pochodnych kwasu fumarowego (zarówno miejscowo, jak i układowo).

U ludzi fumaran dimetylu jest w znacznym stopniu metabolizowany przez esterazy, zanim przedostanie się do krążenia ogólnego, a jego dalszy metabolizm odbywa się za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP). Badania *in vitro* oceniające blokowanie i indukcję enzymu CYP, badanie p-glikoproteiny ani też badania wiązania fumaranu dimetylu i fumaranu monometylu (głównego metabolitu fumaranu dimetylu) z białkami, nie wykazały ryzyka interakcji lekowych.

Wpływ innych substancji na fumaran dimetylu

W badaniach klinicznych oceniających potencjalne interakcje fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a podawanym domięśniowo oraz octanem glatirameru, produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie stwierdzono, aby zmieniały one profil farmakokinetyczny fumaranu dimetylu.

Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że nagłe zaczerwienienie skóry związane ze stosowaniem fumaranu dimetylu jest prawdopodobnie zależna od prostaglandyn. W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników podawanie 325 mg (lub równowartości) kwasu acetylosalicylowego bez otoczki dojelitowej 30 minut przed zastosowaniem fumaranu dimetylu przez, odpowiednio, 4 dni i 4 tygodnie leczenia nie zmieniało farmakokinetycznego profilu fumaranu dimetylu. Należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem kwasem acetylosalicylowym przed podaniem go pacjentom z RRMS, stosującym fumaran dimetylu. Nie badano długotrwałego (> 4 tygodnie), ciągłego stosowania kwasu acetylosalicylowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Równoczesne leczenie produktami nefrotoksycznymi (takimi jak aminoglikozydy, leki moczopędne, niesteroidowe leki przeciwzapalne i sole litu) może zwiększać ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek (takich jak białkomocz, patrz punkt 4.8) u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu (patrz punkt 4.4 – Badania krwi/analizy laboratoryjne).

Spożywanie umiarkowanych ilości alkoholu nie zmieniało ekspozycji na fumaran dimetylu i nie wiązało się z nasileniem działań niepożądanych. Należy unikać spożywania dużych ilości wysokoprocentowych napojów alkoholowych (ponad 30% alkoholu objętościowo) w ciągu godziny od przyjęcia fumaranu dimetylu, ponieważ alkohol może prowadzić do zwiększenia częstości działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Wpływ fumaranu dimetylu na inne substancje

Badania indukcji enzymu CYP *in vitro* nie wykazały interakcji pomiędzy fumaranem dimetylu a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. W badaniu *in vivo,* jednoczesne stosowanie fumaranu dimetylu oraz złożonych, doustnych środków antykoncepcyjnych (norgestymat i etynyloestradiol) nie prowadziło do istotnych zmian w ekspozycji na doustne środki antykoncepcyjne. Nie przeprowadzono badań interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi inne progestageny, jednak nie wydaje się, by fumaran dimetylu wpływał na ich ekspozycję.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są nieliczne dane dotyczące stosowania u kobiet w okresie ciąży (od 300 do 1000 przypadków), pochodzące z rejestru ciąż lub spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu. W rejestrze ciąż, u kobiet stosujących fumaran dimetylu, udokumentowano 289 zebranych prospektywnie przypadków kobiet ze stwardnieniem rozsianym narażonych na fumaran dimetylu. Mediana czasu trwania ekspozycji na fumaran dimetylu wynosiła 4,6 tygodnia ciąży, przy ograniczonej ekspozycji także po szóstym tygodniu (44 przypadki). Narażenie na fumaran dimetylu w tak wczesnym okresie ciąży nie wskazuje na większe niż w populacji ogólnej ryzyko wad wrodzonych czy działania toksycznego na zarodek lub płód. Ryzyko dłuższego narażenia na fumaran dimetylu lub narażenia w późniejszych stadiach ciąży nie jest znane.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względów ostrożności zaleca się unikać stosowania fumaranu dimetylu w okresie ciąży. Fumaran dimetylu powinien być stosowany u kobiet w ciąży, wyłącznie gdy istnieje wyraźna konieczność i gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy fumaran dimetylu lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub o zakończeniu leczenia fumaranem dimetylu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu fumaranu dimetylu na płodność u ludzi. Dane pochodzące z badań przedklinicznych nie wskazują na to, aby stosowanie fumaranu dimetylu zwiększało ryzyko zmniejszenia płodności (patrz punkt 5.3)

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Fumaran dimetylu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są nagłe zaczerwienienia skóry (35%) oraz zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego (tj. biegunka (14%), nudności (12%), ból brzucha (10 %), ból w nadbrzuszu (10%)). Objawy te pojawiały się zwykle w początkowej fazie leczenia (głównie w ciągu pierwszego miesiąca). U pacjentów, u których wystąpiło nagłe zaczerwienienie skóry i zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia fumaranem dimetylu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia są nagłe zaczerwienienia skóry (3%) i zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego (4%).

W badaniach klinicznych fazy II i III, kontrolowanych placebo, jak i bez grupy kontrolnej, fumaran dimetylu otrzymywało łącznie 2513 pacjentów przez maksymalnie 12 lat (łączna ekspozycja równoważna 11318 pacjentolat). Łącznie 1169 pacjentów było leczonych fumaranem dimetylu przez co najmniej
5 lat, a 426 pacjentów było leczonych fumaranem dimetylu przez co najmniej 10 lat. Obserwacje wynikające z badań bez grupy kontrolnej i z grupą kontrolną są zgodne.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z poniższą klasyfikacją:

- bardzo często (≥1/10)
- często (≥1/100 do <1/10)
- niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
- rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
- bardzo rzadko (<1/10 000)
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Działanie niepożądane**	**Kategoria częstości**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie żołądka i jelit	Często
	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa	Częstość nieznana
	Półpasiec	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia	Często
	Leukopenia	Często
	Trombocytopenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Anafilaksja	Częstość nieznana
	Duszność	Częstość nieznana
	Hipoksja	Częstość nieznana
	Niedociśnienie tętnicze	Częstość nieznana
	Obrzęk naczyniowo-ruchowy	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Uczucie pieczenia	Często

Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie skóry	Bardzo często
	Uderzenia gorąca	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieżyt nosa	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Bóle w nadbrzuszu	Bardzo często
	Ból brzucha	Bardzo często
	Wymioty	Często
	Niestrawność	Często
	Zapalenie żołądka	Często
	Zaburzenia żołądka i jelit	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często
	Polekowe uszkodzenie wątroby	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Wysypka	Często
	Rumień	Często
	Łysienie	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie gorąca	Często
Badania diagnostyczne	Obecność ciał ketonowych w moczu	Bardzo często
	Obecność albuminy w moczu	Często
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Nagłe zaczerwienienie skóry

W badaniach kontrolowanych placebo częstość nagłego zaczerwienienia skóry (34% w porównaniu do 4%) oraz uderzeń gorąca (7% w porównaniu do 2%) była odpowiednio większa u pacjentów przyjmujących fumaran dimetylu niż placebo. Objaw ten opisywany jest zwykle jako nagłe zaczerwienienie skóry lub uderzenia gorąca, ale może obejmować także inne reakcje (np. uczucie gorąca, zaczerwienienie, świąd i uczucie pieczenia skóry). Zdarzenia te pojawiały się zwykle na początku leczenia (głównie w pierwszym miesiącu). U pacjentów, u których występowało, nagłe zaczerwienienie skóry może powtarzać się okresowo w trakcie leczenia fumaranem dimetylu. U większości pacjentów z nagłym zaczerwieniem skóry nasilenie takiej reakcji było łagodne lub

umiarkowane. Łącznie 3% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu przerwało leczenie z powodu nagłego zaczerwienienia skóry.
Częstość występowania nagłego zaczerwienienia skóry o ciężkim nasileniu, które może przejawiać się w postaci uogólnionego rumienia, wysypki i (lub) świądu, obserwowano u mniej niż 1% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Działania niepożądane ze strony żołądka i jelit

Częstość występowania zdarzeń ze strony układu pokarmowego [np. biegunka (14% w porównaniu do 10%), nudności (12% w porównaniu do 9%), ból w nadbrzuszu (10% w porównaniu do 6%), ból brzucha (9% w porównaniu do 4%), wymioty (8% w porównaniu do 5%) oraz niestrawność (5% w porównaniu do 3%)] była odpowiednio większa u pacjentów przyjmujących fumaran dimetylu niż u pacjentów otrzymujących placebo. Zaburzenia ze strony układu pokarmowego pojawiały się zwykle na początku leczenia (głównie w pierwszym miesiącu). U pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ze strony układu pokarmowego, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia fumaranem dimetylu. U większości pacjentów z objawami ze strony układu pokarmowego ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane. Cztery procent (4%) pacjentów leczonych fumaranem dimetylu przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. Ciężkie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, łącznie z zapaleniem żołądka i jelit oraz zapaleniem żołądka, obserwowano u 1% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu (patrz punkt 4.2).

Czynność wątroby

Z danych uzyskanych w badaniach kontrolowanych placebo wynika, że u większości pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych wartości te były <3 razy większe niż GGN. Zwiększoną częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz wątrobowych u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu w porównaniu do grupy placebo obserwowano głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej zwiększone ≥3 razy GGN obserwowano odpowiednio u 5% i 2% pacjentów otrzymujących placebo oraz u 6% i 2% pacjentów leczonych leczonych fumaranem dimetylu. W związku ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz leczenie przerwano w <1% przypadków zarówno u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu, jak i u pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach kontrolowanych placebo nie obserwowano zwiększenia aktywności aminotransferaz ≥3 razy GGN z równoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej >2 razy GGN.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (równoczesne zwiększenie aktywności aminotransferaz ≥3-krotnie przekroczona GGN oraz stężenia bilirubiny całkowitej >2-krotnie przekroczona GGN) w następstwie podania fumaranu dimetylu, które ustępowały po przerwaniu leczenia.

Limfopenia

W badaniach kontrolowanych placebo większość pacjentów (>98%) miała prawidłową liczbę limfocytów przed rozpoczęciem leczenia. Po rozpoczęciu leczenia fumaranem dimetylu średnia liczba limfocytów zmniejszała się w ciągu pierwszego roku, osiągając następnie plateau. Ogółem, liczba limfocytów zmniejszała się o około 30% w porównaniu do wartości wyjściowej. Średnia i mediana liczby limfocytów pozostawały w zakresie wartości prawidłowych. Liczbę limfocytów $<0,5 \times 10^9$/L stwierdzono u <1% pacjentów przyjmujących placebo i u 6% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Liczbę limfocytów $<0,2 \times 10^9$/L wykryto u 1 pacjenta leczonego fumaranem dimetylu. Wartości takiej nie obserwowano u żadnego pacjenta z grupy przyjmującej placebo.

W badaniach klinicznych (zarówno kontrolowanych, jak i niekontrolowanych) u 41% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu występowała limfopenia (zdefiniowana w tych badaniach jako liczba limfocytów $<0,91 \times 10^9$/L). Łagodną limfopenię (liczba limfocytów w zakresie od $\geq 0,8 \times 10^9$/L do $<0,91 \times 10^9$/L) zaobserwowano u 28% pacjentów, umiarkowaną limfopenię (liczba limfocytów w zakresie od $\geq 0,5 \times 10^9$/L do $<0,8 \times 10^9$/L), utrzymującą się przez co najmniej sześć miesięcy, zaobserwowano u 11% pacjentów, ciężką limfopenię (liczba limfocytów $<0,5 \times 10^9$/L) utrzymującą

się przez co najmniej sześć miesięcy zaobserwowano u 2% pacjentów. W grupie z ciężką limfopenią większość obserwowanych wartości liczbowych limfocytów była <0,5 × 10^9/L podczas kontynuacji leczenia.

Ponadto, po 48 tygodniach terapii fumaranem dimetylu w ramach niekontrolowanego, prospektywnego badania porejestracyjnego (n=185) u maksymalnie 37% i 6% pacjentów stwierdzono, odpowiednio, umiarkowane (od ≥0,2 × 10^9/L do <0,4 × 10^9/L) lub istotne (<0,2 × 10^9/L) zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+, natomiast częściej występował spadek limfocytów T CD8+, do poziomu <0,2 × 10^9/L u maksymalnie 59% pacjentów i do poziomu <0,1 × 10^9/L u 25% pacjentów. W kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych pacjentów z liczbą limfocytów poniżej DGN, u których przerwano leczenie fumaranem dimetylu, monitorowano pod kątem powrotu liczby limfocytów do wartości DGN (patrz punkt 5.1).

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Zgłaszano przypadki zakażenia wirusem Johna-Cunninghama (JCV) powodującego PML w związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu (patrz punkt 4.4). PML może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. W jednym z badań klinicznych u 1 pacjenta przyjmującego fumaran dimetylu wystąpiła zakończona zgonem PML w przebiegu ciężkiej i długotrwałej limfopenii (liczba limfocytów najczęściej <0,5 × 10^9/L przez 3,5 roku). Po wprowadzeniu do obrotu PML wystąpiła też w przebiegu umiarkowanej i łagodnej limfopenii (>0,5 × 10^9/L do < DGN według zakresu referencyjnego określonego przez lokalne laboratorium).

U kilku pacjentów z PML, u których oznaczono liczbę podtypów limfocytów T w momencie rozpoznania PML, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów T CD8+ do poziomu <0,1 × 10^9/L, podczas gdy redukcja liczby limfocytów T CD4+ była zróżnicowana (od <0,05 do 0,5 × 10^9/L) i skorelowana w większym stopniu z ogólnym nasileniem limfopenii (<0,5 × 10^9/L do <DGN). W efekcie u tych pacjentów występował podwyższony stosunek limfocytów CD4+/CD8+.

Długotrwała umiarkowana lub ciężka limfopenia wydaje się zwiększać ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu, ednak PML występowała też u pacjentów z łagodną limfopenią. Ponadto większość przypadków PML po wprowadzeniu fumaranu dimetylu do obrotu występowała u pacjentów w wieku >50 lat.

Zakażenie wirusem półpaśca

W związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu zgłaszano przypadki zakażenia półpaścem. Podczas długoterminowego badania przedłużonego, w którym leczonych było 1736 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u około 5% wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie zachorowania na półpasiec, z których 42% oceniono jako łagodne, 55% jako umiarkowane a 3% jako ciężkie. Czas do wystąpienia objawów od podania pierwszej dawki fumaranu dimetylu wynosił od około 3 miesięcy do 10 lat. U czterech pacjentów wystąpiły zdarzenia o ciężkim nasileniu i wszystkie te zdarzenia ustąpiły. U większości pacjentów, włączając tych, u których wystąpiło ciężkie zakażenie półpaścem, liczba limfocytów była wyższa niż DGN. U większości chorych ze współistniejącą liczbą limfocytów poniżej wartości DGN limfopenię sklasyfikowano jako umiarkowaną lub ciężką. Większość przypadków zakażeń półpaścem, które wystąpiły po wprowadzeniu do obrotu nie została uznana za ciężkie i ustąpiły one po zastosowaniu leczenia. Istnieją ograniczone dane na temat bezwzględnej liczby limfocytów (ang. *Absolute Lymphocyte Count*, ALC) u pacjentów z zakażeniem półpaścem z okresu po wprowadzeniu do obrotu. Jednak w momencie zgłaszania u większości pacjentów występowała limfopenia umiarkowana (od ≥0,5 × 10^9/L do <0,8 × 10^9/L) lub ciężka (od <0,5 × 10^9/L do 0,2 × 10^9/L) (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach kontrolowanych placebo stężenie ciał ketonowych w moczu (1+ lub więcej) było większe u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu (45%) w porównaniu do placebo (10%). W badaniach klinicznych nie zaobserwowano niepożądanych następstw klinicznych.

Stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D zmniejszały się u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu bardziej niż w grupie placebo (procentowa mediana zmniejszenia stężenia po 2 latach w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio 25% do 15%), natomiast stężenia parathormonu (PTH) zwiększały się bardziej u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu, w porównaniu do placebo (procentowa mediana zwiększenia stężenia po 2 latach w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła odpowiednio 29% do 15%). Średnie wartości dla obu parametrów utrzymywały się w granicach normy.

W ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia obserwowano przemijający wzrost średniej liczby eozynofilów.

Dzieci i młodzież

W trwającym 96-tygodni, otwartym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywny komparator, przeprowadzonym u dzieci i młodzieży z RRMS (n=7 w wieku od 10 do poniżej 13 lat i n=71 w wieku od 13 do poniżej 18 lat) leczono dawką120 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 240 mg dwa razy na dobę przez pozostały czas leczenia. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży wydawał się podobny do obserwowanego wcześniej u pacjentów dorosłych.

Schemat badania klinicznego u dzieci różnił się od badań klinicznych kontrolowanych placebo u dorosłych. Z tego względu nie można wykluczyć wpływu innego schematu badania klinicznego na wystąpienie różnic liczbowych w zakresie działań niepożądanych między populacją dzieci i młodzieży a populacją dorosłych. Zaburzenia ze strony żołądka i jelit oraz układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz działania niepożądane w postaci bólu głowy i bolesnego miesiączkowania były zgłaszane częściej (≥10%) w populacji dzieci i młodzieży niż w populacji dorosłych. Te działania niepożądane były zgłaszane u dzieci i młodzieży z następującą częstością (podaną w procentach):

- ból głowy zgłoszono u 28% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu wobec 36% u pacjentów leczonych interferonem beta-1a.
- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego zgłoszono u 74% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu wobec 31% u pacjentów leczonych interferonem beta-1a. Wśród nich po zastosowaniu fumaranu dimetylu najczęściej zgłaszano ból brzucha i wymioty.
- zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia zgłoszono u 32% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu wobec 11% u pacjentów leczonych interferonem beta-1a. Wśród nich ból jamy ustnej i gardła oraz kaszel były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania fumaranu dimetylu.
- Bolesne miesiączki zgłoszono u 17% pacjentek leczonych fumaranem dimetylu wobec 7% u pacjentek leczonych interferonem beta-1a.

W niewielkim, trwającym 24-tygodnie, otwartym, niekontrolowanym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 13 do 17 lat z RRMS (120 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 240 mg dwa razy na dobę przez pozostały czas leczenia; grupa badana pod kątem bezpieczeństwa, n=22), po którym nastąpiło trwające 96-tygodni badanie przedłużone (240 mg dwa razy na dobę; n=20), profil bezpieczeństwa wydawał się podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano przypadki przedawkowania fumaranu dimetylu. Objawy opisywane w tych przypadkach były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa fumaranu dimetylu. Nie są znane żadne metody terapeutyczne, które mogłyby przyspieszyć eliminację fumaranu dimetylu, jak również nie jest znane antidotum. W razie przedawkowania zaleca się wdrożenie objawowego leczenia wspomagającego, stosownie do wskazań klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX07

Mechanizm działania

Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczne działanie fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji szlaku jądrowego czynnika transkrypcyjnego Nrf2 [ang. (*erythroid derived2) like 2*]. Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u pacjentów ekspresję genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2 (takich jak np. dehydrogenaza NAD(P)H, chinon 1; [NQO1]).

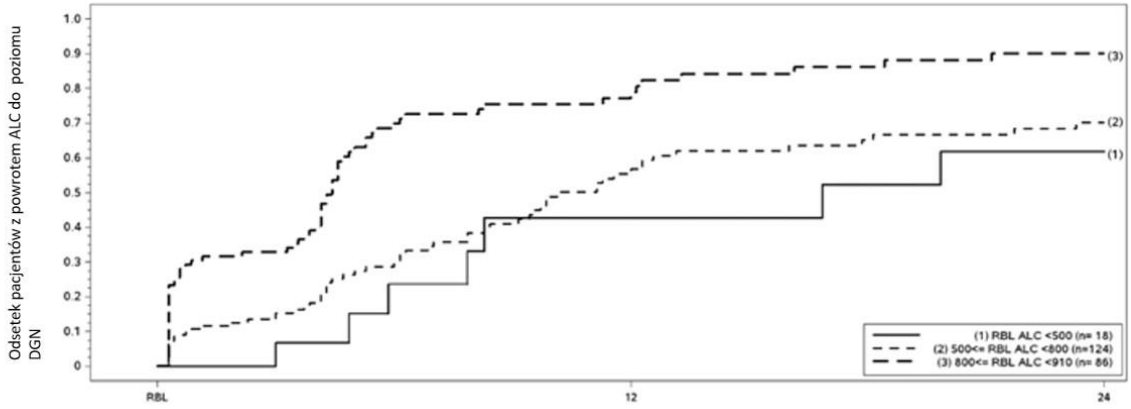
Działanie farmakodynamiczne

Działanie na układ odpornościowy

W badaniach przedklinicznych i klinicznych wykazano właściwości przeciwzapalne i immunomodulacyjne fumaranu dimetylu. W modelach przedklinicznych fumaran dimetylu i fumaran monometylu, który jest głównym metabolitem fumaranu dimetylu, silnie hamowały aktywację komórek układu odpornościowego oraz wynikające z niej uwalnianie prozapalnych cytokin w odpowiedzi na bodźce zapalne. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z łuszczycą fumaran dimetylu wpływał na fenotypy limfocytów poprzez zmniejszanie produkcji profilu cytokin prozapalnych (T_H1, T_H17) oraz ukierunkowywał na produkcję komórek przeciwzapalnych (T_H2). Fumaran dimetylu wykazywał działanie terapeutyczne w wielu modelach uszkodzeń zapalnych i neurozapalnych. W badaniach III fazy u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (DEFINE, CONFIRM oraz ENDORSE) po rozpoczęciu leczenia fumaranem dimetylu średnia liczba limfocytów zmniejszyła się w ciągu pierwszego roku przeciętnie o około 30% w stosunku do wartości wyjściowej, osiągając następnie plateau. W tych badaniach pacjentów, u których przerwano leczenie fumaranem dimetylu, gdy liczba limfocytów spadła poniżej DGN ($0,9 \times 10^9$/L), monitorowano pod kątem powrotu liczby limfocytów do DGN.

Rycina 1 przedstawia odsetek pacjentów, u których oszacowano metodą Kaplana-Meiera osiągnięcie DGN bez przedłużającej się ciężkiej limfopenii. Wartość wyjściową powrotu do normy (*ang. recovery baseline*, RBL) zdefiniowano jako ostatnią bezwzględną liczbę limfocytów (*ang. Absolute Lymphocyte Count,* ALC) w trakcie leczenia przed odstawieniem fumaranu dimetylu. Szacowany odsetek pacjentów, u których nastąpił powrót do wartości DGN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9$/L) w tygodniu 12. i 24., z łagodną, umiarkowaną lub ciężką limfopenią w punkcie RBL, przedstawiono w tabeli 1, tabeli 2 i tabeli 3, z 95% punktowymi przedziałami ufności. Błąd standardowy estymatora Kaplana-Meiera w odniesieniu do funkcji przeżycia obliczano za pomocą wzoru Greenwoooda.

Rycina 1 Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których nastąpił powrót do wartości ≥910 komórek/mm3 (0,9 × 10^9/L) DGN od wartości w punkcie wyjściowym RBL



Liczba pacjentów zagrożonych

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

Uwaga: 500 komórek/mm^3, 800 komórek/mm^3, 910 komórek/mm^3 odpowiada wartościom, odpowiednio, 0,5 × 10^9/L, 0,8 × 10^9/L i 0,9 × 10^9/L.

Tabela 1 Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których szacuje się osiągnięcie DGN, łagodna limfopenia w punkcie wyjściowym powrotu do normy (RBL), z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią

Liczba zagrożonych pacjentów z łagodną limfopenią[a]	Okres wyjściowy N=86	Tydzień 12 N=12	Tydzień 24 N=4
Odsetek osiągających DGN (95% CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

[a] Pacjenci z ALC < 0,9 × 10^9/L i ⩾ 0,8 × 10^9/L w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią.

Tabela 2 Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których szacuje się osiągnięcie DGN, umiarkowana limfopenia w punkcie wyjściowym powrotu do normy (RBL), z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią

Liczba zagrożonych pacjentów z umiarkowaną limfopenią[a]	Okres wyjściowy N=124	Tydzień 12 N=33	Tydzień 24 N=17
Odsetek osiągających DGN (95% CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

[a] Pacjenci z ALC < 0,8 × 10^9/L i ≥ 0,5 × 10^9/L w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią.

Tabela 3 Tabela 3: Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których szacuje się osiągnięcie DGN, ciężka limfopenia w punkcie wyjściowym powrotu do normy (RBL), z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią

Liczba zagrożonych pacjentów z ciężką limfopenią[a]	Okres wyjściowy N=18	Tydzień 12 N=6	Tydzień 24 N=4
Odsetek osiągających DGN (95% CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

[a] Pacjenci z ALC <0,5 × 10^9/L w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą

ciężką limfopenią.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono dwa dwuletnie randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo (DEFINE z udziałem 1234 pacjentów i CONFIRM z udziałem 1417 pacjentów) z RRMS.

W badaniach nie uczestniczyli pacjenci z postępującą postacią stwardnienia rozsianego. Skuteczność (patrz tabela 4) i bezpieczeństwo wykazano u pacjentów z punktacją w skali EDSS (Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej, ang. *Expanded Disability Status Scale*) od 0 do 5 włącznie, u których wystąpił co najmniej 1 rzut choroby w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania lub u których badanie mózgu MRI wykonane w ciągu 6 tygodni poprzedzających randomizację, wykazało co najmniej jedną zmianę Gd+ (po wzmocnieniu gadolinem). Badanie CONFIRM prowadzono metodą podwójnie ślepej próby (tj. badacz lub lekarz oceniający odpowiedź na badany lek także nie wie, który lek pacjent przyjmuje) z zastosowaniem leku porównawczego, octanu glatirameru.

Mediany wartości charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniu DEFINE przedstawiały się następująco: wiek 39 lat, czas trwania choroby 7,0 lat, punktacja w skali EDSS: 2,0. Ponadto u 16% pacjentów wynik w skali EDSS wynosił >3,5, u 28% wystąpiły ≥2 rzuty w trakcie poprzedniego roku, a 42% było wcześniej leczonych innymi lekami stosowanymi zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w leczeniu stwardnienia rozsianego. W populacji pacjentów, u których wykonano badanie MRI, u 36% pacjentów włączonych do badania występowały w okresie wyjściowym zmiany Gd+ (średnia liczba zmian Gd+ wynosiła 1,4).

Mediany wartości charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniu CONFIRM przedstawiały się następująco: wiek 37 lat, czas trwania choroby 6,0 lat, punktacja w skali EDSS 2,5. Ponadto u 17% pacjentów wynik w skali EDSS wynosił >3,5, u 32% wystąpiły ≥2 rzuty w trakcie poprzedniego roku, a 30% było wcześniej leczonych innymi lekami stosowanymi zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w leczeniu stwardnienia rozsianego. W populacji pacjentów, u których wykonano badanie MRI, u 45% pacjentów włączonych do badania występowały w okresie wyjściowym zmiany Gd+ (średnia liczba zmian Gd+ wynosiła 2,4).

W porównaniu do placebo u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu uzyskano klinicznie znaczącą i statystycznie istotną redukcję względem: pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu DEFINE, czyli odsetka pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po 2 latach, oraz pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu CONFIRM, czyli rocznego wskaźnika rzutów (nawrotów) (*ang. annualized relapse rate,* ARR) po 2 latach.

Tabela 4 Punkty końcowe kliniczne i MRI w badaniach DEFINE i CONFIRM

	(DEFINE)		**(CONFIRM)**		
	Placebo	**Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę**	**Placebo**	**Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę**	**Octan glatirameru**
Kliniczne punkty końcowe[a]					
Liczba pacjentów	408	410	363	359	350
Roczny wskaźnik rzutów (nawrotów)	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Częstość względna (95% CI–przedział ufności)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Odsetek nawrotów	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**

Ryzyko względne (95% CI–przedział ufności)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Odsetek przypadków 12- tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Ryzyko względne (95% CI-przedział ufności)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Odsetek przypadków 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Ryzyko względne (95% CI-przedział ufności)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Punkty końcowe MRI[b]					
Liczba pacjentów	165	152	144	147	161
Średnia (mediana) liczba nowych lub na nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w ciągu 2 lat	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Średnia częstość zmian (95% CI–przedział ufności)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Średnia (mediana) liczba zmian Gd w ciągu 2 lat	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Iloraz szans (95% CI–przedział ufności)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Średnia (mediana) liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych w ciągu 2 lat	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Średnia częstość zmian (95% CI–przedział ufności)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

[a]Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzono na populacji ITT (ang. *intention-to-treat analysis*); [b] Do celów analizy wyników MRI wykorzystano kohortę badaną MRI
* P-wartość <0,05; ** P-wartość <0,01; *** P-wartość <0,0001; # statystycznie nieistotna

Do otwartego, niekontrolowanego, trwającego 8 lat badania przedłużonego (ENDORSE) włączono 1736 kwalifikujących się pacjentów z RRMS, którzy uczestniczyli w badaniach podstawowych (DEFINE i CONFIRM). Głównym celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania fumaranu dimetylu u pacjentów z RRMS. Spośród 1736 pacjentów około połowa (909, 52%) była leczona przez 6 lat lub dłużej. 501 pacjentów było stale leczonych fumaranem dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę we wszystkich 3 badaniach, a 249 pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali placebo w badaniach DEFINE i CONFIRM, otrzymywało leczenie w dawce 240 mg dwa razy na dobę w badaniu ENDORSE. Pacjenci, którzy otrzymywali stałe leczenie dwa razy na dobę byli leczeni maksymalnie 12 lat.

Podczas badania ENDORSE ponad połowa wszystkich pacjentów leczonych fumaranem dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę nie miała nawrotu choroby. W przypadku pacjentów stale przyjmujących leczenie dwa razy na dobę we wszystkich trzech badaniach, skorygowany wskaźnik ARR wynosił 0,187 (95% CI: 0,156; 0,224) w badaniach DEFINE i CONFIRM oraz 0,141 (95% CI: 0,119; 0,167) w badaniu ENDORSE. W przypadku pacjentów wcześniej przyjmujących placebo

skorygowany wskaźnik ARR zmniejszył się z 0,330 (95% CI: 0,266; 0,408) w badaniach DEFINE i CONFIRM do 0,149 (95% CI: 0,116; 0,190) w badaniu ENDORSE.

W badaniu ENDORSE większość pacjentów (> 75%) nie miała potwierdzonej progresji niepełnosprawności (mierzonej jako progresja niepełnosprawności utrzymująca się przez 6 miesięcy). Zbiorcze wyniki z trzech badań wykazały, że u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu odsetek przypadków potwierdzonej progresji niepełnosprawności był stały i niski, z niewielkim wzrostem średnich wyników w skali EDSS w całej populacji badania ENDORSE. Wyniki badania MRI (do 6. roku, obejmujące 752 pacjentów, którzy zostali wcześniej, w ramach badań DEFINE i CONFIRM, uwzględnieni w kohorcie, w której wykonywano badanie MRI) wykazały, że większość pacjentów (około 90%) nie miała zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu. W ciągu 6 lat skorygowana średnia liczba nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych i nowych zmian w obrazach T1-zależnych pozostawała niska.

Skuteczność u pacjentów z silnie aktywną chorobą

W badaniach DEFINE i CONFIRM w podgrupie pacjentów z silnie aktywną chorobą obserwowano utrzymujące się działanie terapeutyczne wobec nawrotów, natomiast nie została jednoznacznie określona skuteczność działania względem czasu do wystąpienia utrzymującej się przez 3 miesiące progresji niepełnosprawności ruchowej. Na potrzeby schematu badań, silnie aktywną chorobę zdefiniowano jak następuje:

- pacjenci z 2 lub więcej rzutami w ciągu jednego roku oraz z jedną lub więcej zmianami w obrazach mózgu po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) w badaniu MRI (n=42 w badaniu DEFINE; n=51 w badaniu CONFIRM) lub
- pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełne i odpowiednie leczenie (trwające co najmniej rok) beta-interferonem, z co najmniej 1 rzutem w ciągu poprzedniego roku w trakcie leczenia, oraz z co najmniej 9 zmianami hiperintensywnymi w obrazach T2-zależnych w badaniu MRI mózgowia i co najmniej 1 zmianą Gd+, lub pacjenci z niezmienioną lub większą częstością rzutów w poprzednim roku w porównaniu do wcześniejszych 2 lat (n=177 w badaniu DEFINE; n=141 w badaniu CONFIRM).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność fumaranu dimetylu u dzieci i młodzieży z RRMS oceniano w randomizowanym, otwartym badaniu prowadzonym z aktywnym komparatorem (interferon beta-1a) w grupach równoległych z udziałem pacjentów z RRMS w wieku od 10 do poniżej 18 lat. Stu pięćdziesięciu pacjentów przydzielono losowo do grupy przyjmującej fumaran dimetylu (240 mg dwa razy na dobę doustnie) lub do grupy stosującej interferon beta-1a (30 µg domięśniowo raz w tygodniu) przez 96 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w 96. tygodniu nie wystąpiły nowe lub nowo powiększające się zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych w badaniach mózgu metodą rezonansu magnetycznego. Przedstawiono statystyki opisowe, ponieważ nie zaplanowano wstępnie hipotezy potwierdzającej dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

Odsetek pacjentów w populacji ITT bez nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w badaniu MRI w 96. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych wynosił 12,8% dla fumaranu dimetylu w porównaniu z 2,8% w grupie interferonu beta-1a. Średnia liczba nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w 96. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych, skorygowana o wyjściową liczbę zmian w obrazach T2-zależnych i wiek (populacja ITT z wykluczeniem pacjentów bez pomiarów MRI) wyniosła 12,4 dla fumaranu dimetylu i 32,6 dla interferonu beta-1a.

Prawdopodobieństwo klinicznego nawrotu wyniosło 34% w grupie fumaranu dimetylu i 48% w grupie interferonu beta-1a na koniec 96-tygodniowego okresu otwartego badania.

Profil bezpieczeństwa w zakresie oceny jakościowej u dzieci i młodzieży (w wieku od 13 do poniżej 18 lat) otrzymujących fumaran dimetylu był zgodny z wcześniej obserwowanym u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawany doustnie fumaran dimetylu podlega szybkiej przedukładowej hydrolizie przez esterazy i jest przekształcany do metabolitu pierwotnego, fumaranu monometylu, który również jest aktywny. Fumaran dimetylu nie występuje w osoczu w mierzalnych stężeniach po doustnym podaniu fumaranu dimetylu, a zatem wszystkie analizy farmakokinetyczne dotyczące fumaranu dimetylu były przeprowadzane na podstawie osoczowych stężeń fumaranu monometylu. Dane farmakokinetyczne pochodziły od pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz zdrowych ochotników.

Wchłanianie

T_{max} fumaranu monometylu wynosi od 2 godzin do 2,5 godziny. Ponieważ kapsułki dojelitowe twarde produktu leczniczego Dimtelzo zawierają minitabletki powlekane dojelitową powłoczką ochronną, wchłanianie rozpoczyna się dopiero, gdy opuszczą one żołądek (zwykle po upływie niecałej godziny). Po podaniu dawki 240 mg dwa razy na dobę z posiłkiem mediana maksymalnego stężenia (C_{max}) wynosiła 1,72 mg/L, a całkowita ekspozycja wyrażona jako pole powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC) wynosiła 8,02 mg·h/L u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Ogółem C_{max} i AUC zwiększały się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w badanym zakresie dawek (120 mg do 360 mg). W badaniach z udziałem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym dwie dawki po 240 mg podawano co 4 godziny w ramach schematu dawkowania TID (trzy razy na dobę). Wynikiem tego była minimalna kumulacja ekspozycji, dająca w rezultacie zwiększenie mediany C_{max} o 12% w porównaniu do schematu dawkowania BID - dwa razy na dobę (1,72 mg/L w schemacie BID w porównaniu do 1,93 mg/L w schemacie TID) bez wpływu na bezpieczeństwo.

Pokarm nie wpływa w klinicznie istotnym stopniu na ekspozycję na fumaran dimetylu. Niemniej jednak fumaran dimetylu powinien być przyjmowany z posiłkiem, gdyż poprawia to tolerancję w odniesieniu do działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry i dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji po doustnym podaniu 240 mg fumaranu dimetylu waha się między 60 L a 90 L. U ludzi stopień wiązania fumaranu monometylu z białkami osocza na ogół waha się w przedziale od 27% do 40%.

Metabolizm

U ludzi fumaran dimetylu jest w znacznym stopniu metabolizowany i mniej niż 0,1% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej, jako fumaran dimetylu. Zanim dotrze do krążenia układowego jest on wstępnie metabolizowany przez esterazy, obecne w całym przewodzie pokarmowym, krwi i tkankach. Dalszy metabolizm odbywa się za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP). W badaniu oceniającym pojedynczą dawkę 240 mg fumaranu dimetylu znakowanego węglem C_{14} jako główny metabolit w ludzkim osoczu zidentyfikowano glukozę. Do innych krążących metabolitów należały kwas fumarowy, kwas cytrynowy i fumaran monometylu. Dalszy metabolizm kwasu fumarowego odbywa się za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, przy czym główną drogą eliminacji jest wydychanie w postaci dwutlenku węgla (CO_2).

Eliminacja

Wydychanie CO_2 to główna droga eliminacji fumaranu dimetylu, którą wydalane jest 60% dawki. Wydalanie z moczem i z kałem to wtórne drogi eliminacji, którymi usuwane jest odpowiednio 15,5% i 0,9% dawki.

Okres półtrwania fumaranu monometylu w fazie eliminacji jest krótki (około 1 godziny) i po 24 godzinach w organizmie większości osób nie ma już pozostałości fumaranu monometylu. Po podaniu wielokrotnych dawek fumaranu dimetylu w ramach schematu dawkowania nie następuje kumulacja fumaranu dimetylu ani też fumaranu monometylu.

Liniowość

Ekspozycja na fumaran dimetylu zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki przy podawaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek w badanym zakresie dawek, od 120 mg do 360 mg.

Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów

W oparciu w wyniki analizy wariancji (ANOVA) masa ciała jest główną zmienną wpływającą na ekspozycję (wyrażoną w C_{max} i AUC) u pacjentów z RRMS, ale czynnik ten nie wpływał na bezpieczeństwo i skuteczność oceniane w badaniach klinicznych.

Płeć i wiek nie wpływały w klinicznie istotnym stopniu na farmakokinetykę fumaranu dimetylu. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek

Z uwagi na fakt, że wydalanie przez nerki stanowi wtórną drogę eliminacji fumaranu dimetylu, którą usuwane jest mniej niż 16% podanej dawki, nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki u osób z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ fumaran dimetylu i fumaran monometylu są metabolizowane przez esterazy, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP), nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny fumaranu dimetylu podawanego w dawce 240 mg dwa razy na dobę został oceniony w niewielkim, otwartym, niekontrolowanym badaniu z udziałem pacjentów w wieku od 13 do 17 lat (n=21) z RRMS. Farmakokinetyka fumaranu dimetylu w tej grupie młodzieży była podobna do wcześniej obserwowanej u pacjentów dorosłych (C_{max}: 2,00±1,29 mg/L; AUC_{0-12h}: 3,62±1,16 h.mg/L, co odpowiada całkowitemu dobowemu AUC równemu 7,24 h.mg/L).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach klinicznych nie obserwowano niepożądanych działań opisanych poniżej w punktach „Toksykologia" oraz „Toksyczny wpływ na reprodukcję", natomiast działania te obserwowano u zwierząt przy ekspozycji na poziomie podobnym do ekspozycji klinicznej.

Działanie genotoksyczne

Wyniki badań *in vitro* z zastosowaniem testu Amesa (test aberracji chromosomalnych w komórkach ssaków) były dla fumaranu dimetylu i fumaranu monometylu ujemne. Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* u szczurów były dla fumaranu dimetylu ujemne.

Działanie rakotwórcze

Badania rakotwórczości fumaranu dimetylu prowadzono na myszach i szczurach przez okres do dwóch lat. Fumaran dimetylu podawano myszom w doustnych dawkach 25, 75, 200 i 400 mg/kg/dobę oraz szczurom w dawkach 25, 50, 100 i 150 mg/kg/dobę.

U myszy częstość występowania raka komórek kanalikowych nerek zwiększała się po dawce 75 mg/kg/dobę, przy ekspozycji (AUC) odpowiadającej zalecanej dawce u ludzi. U szczurów częstość występowania raka komórek kanalikowych nerek i gruczolaków jąder z komórek Leydiga zwiększała się po dawce 100 mg/kg/dobę – ekspozycji około 2 razy większej niż po zalecanej dawce u ludzi. Znaczenie wyników tych badań dla ryzyka u ludzi nie jest znane.

Częstość występowania brodawczaka płaskonabłonkowego i raka w przedżołądku (bezgruczołowej części żołądka) zwiększała się u myszy przy ekspozycji odpowiadającej dawce zalecanej dla ludzi, a u szczurów - przy ekspozycji poniżej tej dawki (w oparciu o AUC). U ludzi nie występuje odpowiednik przedżołądka gryzoni.

Toksykologia

Niekliniczne badania na gryzoniach, królikach i małpach prowadzono z zastosowaniem fumaranu dimetylu w postaci zawiesiny (fumaran dimetylu w 0,8% roztworze hydroksypropylometylocelulozy) podawanej drogą doustną przez zgłębnik. Badanie przewlekłej toksyczności u psów prowadzono z zastosowaniem podawanego doustnie fumaran dimetylu w postaci kapsułki.

Zmiany w nerkach obserwowano po wielokrotnym doustnym podaniu fumaranu dimetylu u myszy, szczurów, psów i małp. Regenerację nabłonka kanalików nerkowych, wskazującą na uszkodzenie, obserwowano u wszystkich gatunków. Rozrost kanalików nerkowych obserwowano u szczurów, którym lek podawano przez całe życie (badanie dwuletnie). U psów, które przez 11 miesięcy otrzymywały codziennie doustną dawkę fumaranu dimetylu, wyliczona graniczna dawka, przy której stwierdzano zanik kory, była trzykrotnie większa niż dawka zalecana (w oparciu o AUC). U małp, które przez 12 miesięcy otrzymywały codziennie doustną dawkę fumaranu dimetylu, zaobserwowano martwicę pojedynczych komórek przy dawkach dwukrotnie większych niż dawka zalecana (w oparciu o AUC). Włóknienie śródmiąższowe i zanik kory obserwowano przy dawce sześciokrotnie większej niż dawka zalecana (w oparciu o AUC). Znaczenie wyników tych badań dla ryzyka u ludzi nie jest znane.

W jądrach szczurów i psów obserwowano zwyrodnienie nabłonka plemnikotwórczego. Efekty te obserwowano u szczurów po dawkach podobnych do dawki zalecanej, a u psów po dawkach trzykrotnie wyższych od dawki zalecanej (w oparciu AUC). Znaczenie wyników tych badań dla ryzyka u ludzi nie jest znane.

Zmiany zaobserwowane w przedżołądku myszy i szczurów w ramach badań trwających przez 3 miesiące i dłuższych obejmowały hiperplazję komórek płaskonabłonkowych i hiperkeratozę, stany zapalne oraz występowanie brodawczaka płaskonabłonkowego i raka. U ludzi nie występuje odpowiednik przedżołądka gryzoni.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

Doustne podawanie fumaranu dimetylu samcom szczura w dawkach 75, 250 i 375 mg/kg/dobę przed parzeniem i w okresie parzenia nie miało wpływu na płodność samców, aż do najwyższej badanej dawki (co najmniej dwa razy większej od dawki zalecanej na podstawie AUC). Doustne podawanie fumaranu dimetylu samicom szczura w dawkach 25, 100 i 250 mg/kg/dobę przed parzeniem, w okresie parzenia i do 7. dnia ciąży, powodowało zmniejszenie liczby faz płodnych w okresie 14-dniowym oraz zwiększało liczbę zwierząt z przedłużonym okresem międzyrujowym po najwyższej badanej dawce (11 razy większej od dawki zalecanej na podstawie AUC). Zmiany te nie miały jednak negatywnego wpływu na płodność ani na liczbę zdolnych do życia płodów.

Wykazano, że u szczurów i królików fumaran dimetylu przenika przez błonę łożyskową do krwi płodu, przy czym stosunek stężenia w osoczu płodu do stężenia w osoczu matki wynosił odpowiednio od 0,48 do 0,64 i 0,1. Nie obserwowano wad rozwojowych po żadnej dawce fumaranu dimetylu u szczurów ani u królików. Podawanie fumaranu dimetylu w doustnych dawkach 25, 100 i 250 mg/kg/dobę ciężarnym samicom szczura w okresie organogenezy wywoływało działania niepożądane u samic po dawkach czterokrotnie wyższych od dawki zalecanej na podstawie AUC oraz prowadziło do niskiej masy ciała płodów oraz opóźnienia kostnienia (w obrębie kości śródstopia i paliczków kończyn tylnych) po dawkach 11-krotnie wyższych od dawki zalecanej na podstawie AUC. Niższą masę ciała płodów i opóźnienie kostnienia uważano za efekt wtórny w stosunku do toksycznego działania na matkę (zmniejszenie masy ciała i ilości przyjmowanego pokarmu).

Doustne podawanie fumaranu dimetylu w dawkach 25, 75 i 150 mg/kg/dobę ciężarnym samicom królika w okresie organogenezy nie wpływało w żaden sposób na rozwój zarodka i płodu, natomiast prowadziło do zmniejszenia masy ciała u matek po dawkach siedmiokrotnie wyższych od dawki zalecanej, a do większej liczby poronień po dawkach 16-krotnie wyższych od dawki zalecanej na podstawie AUC.

Doustne podawanie fumaranu dimetylu w dawkach 25, 100 i 250 mg/kg/dobę samicom szczura w trakcie ciąży i laktacji prowadziło do obniżenia masy ciała u potomstwa w pokoleniu F1 oraz opóźnienia dojrzałości płciowej u samców pokolenia F1 po dawkach 11-krotnie wyższych od dawki zalecanej na podstawie AUC. Nie wykazano wpływu na płodność potomstwa w pokoleniu F1. Niższą masę ciała potomstwa uważano za efekt wtórny w stosunku do toksycznego działania na matkę.

Toksyczność u młodych zwierząt

Dwa badania toksyczności u młodych szczurów, którym codziennie podawano doustnie fumaran dimetylu od 28. do 90-93. dnia po urodzeniu (co u ludzi odpowiada wiekowi około 3 lat i powyżej) wykazały podobną toksyczność wobec narządu docelowego (w nerkach i przedżołądku), jak u dorosłych zwierząt. W pierwszym badaniu fumaran dimetylu nie wpływał na rozwój, efekty neurobehawioralne ani płodność samców i samic aż do najwyższej dawki 140 mg/kg/dobę (około 4,6-krotność zalecanej dawki u ludzi na podstawie ograniczonych danych dotyczących AUC u dzieci i młodzieży). Podobnie w drugim badaniu u młodych samców szczurów nie zaobserwowano wpływu na narządy rozrodcze i narządy dodatkowe samców aż do najwyższej dawki fumaranu dimetylu wynoszącej 375 mg/kg/dobę (około 15-krotność przypuszczalnej wartości AUC przy zalecanej dawce dla dzieci i młodzieży). Zaobserwowano jednak zmniejszoną zawartość minerałów i gęstość kości w kości udowej i kręgach lędźwiowych u młodych samców szczurów. Zmiany w densytometrii kości obserwowano również u młodych szczurów po doustnym podaniu fumaranu diroksymelu, innego estru kwasu fumarowego, który jest metabolizowany do tego samego aktywnego, metabolitu fumaranu monometylu, *in vivo*. Poziom, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL, ang. *no-observed-adverse-effect level*) w zakresie zmian densytometrycznych u młodych szczurów wynosi około 1,5-krotności przypuszczalnej wartości AUC przy zalecanej dawce dla dzieci i młodzieży. Możliwy jest związek wpływu na kości z niższą masą ciała, ale nie można wykluczyć udziału wpływu bezpośredniego. Wyniki dotyczące kości mają ograniczone znaczenie dla pacjentów dorosłych. W przypadku dzieci i młodzieży znaczenie tych wyników nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon-K30
Krospowidon (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Hypromeloza
Triacetyna
Talk
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1: 1)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Trietylu cytrynian

Osłonka kapsułki
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Błękit brylantowy FCF (E 133)

Tusz
Szelak
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek, stężony
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dimtelzo, 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde.
Blistry lub blistry jednodawkowe, perforowane z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 14 lub 14 x 1 kapsułek twardych

Butelka z HDPE z zakrętką z PP/HDPE z uszczelką i pojemnikiem zawierającym środek pochłaniający wilgoć (żel krzemionkowy) w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 100 kapsułek dojelitowych, twardych.

Dimtelzo, 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde.
Blistry lub blistry jednodawkowe, perforowane z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań 56, 56 x 1, 168, 168 x 1 oraz 196 kapsułek twardych

Butelka z HDPE z zakrętką z PP/HDPE z uszczelką i pojemnikiem zawierającym środek pochłaniający wilgoć (żel krzemionkowy) w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 100 kapsułek dojelitowych, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02-672 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dimtelzo, 120 mg:
Pozwolenie nr 28083

Dimtelzo, 240 mg:
Pozwolenie nr 28085

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.01.2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.06.2024 r.