

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Adifemu 120 mg
Adifemu 240 mg
tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Adifemu 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 120 mg dimetyl-fumarátu.

Adifemu 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Každá tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 240 mg dimetyl-fumarátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula.

Adifemu 120 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Tvrdé želatínové kapsuly s nepriehľadným bielym telom a nepriehľadným svetlozeleným viečkom, s približnou dĺžkou $21,4 \pm 0,4$ mm a šírkou $7,4 \pm 0,4$ mm, s čiernym atramentom vytlačeným „120“ na tele, obsahujúce minitablety.

Adifemu 240 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Tvrdé želatínové kapsuly s nepriehľadným svetlozeleným telom a nepriehľadným svetlozeleným viečkom, s približnou dĺžkou $21,4 \pm 0,4$ mm a šírkou $7,4 \pm 0,4$ mm, s čiernym atramentom vytlačeným „240“ na tele, obsahujúce minitablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Adifemu je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 13 rokov, ktorí majú roztrúsenú sklerózu s relaps-remitujúcim priebehom (*relapsing remitting multiple sclerosis/sclerosis multiplex*, RRSM).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou roztrúsenej sklerózy.

Dávkovanie

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

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek a pečene

Dimetyl-fumarát nebol skúšaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Klinické farmakologické skúšania nenaznačujú potrebu úpravy dávky (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene treba postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

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

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov u detí vo veku od 10 rokov do 12 rokov. Bezpečnosť a účinnosť dimetyl-fumarátu u detí vo veku do 10 rokov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krvné/laboratórne testy

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

Liečba dimetyl-fumarátom môže viesť k poškodeniu pečene vyvolanému liekom, vrátane zvýšenia hladín pečeňových enzýmov (≥ 3 -násobok hornej hranice normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN)) a zvýšeniu hladín celkového bilirubínu (≥ 2 -násobok ULN). K nástupu môže dôjsť okamžite, o niekoľko týždňov alebo neskôr. Po ukončení liečby bol pozorovaný ústup nežiaducich reakcií. Pred začatím liečby a počas liečby, ak je to klinicky indikované, sa odporúča stanovenie sérových hladín

aminotransferáz (napr. alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST)) a celkového bilirubínu.

U pacientov liečených liekom Adifemu sa môže vyvinúť lymfopénia (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby liekom Adifemu sa musí vyšetriť aktuálny krvný obraz vrátane lymfocytov. Ak je počet lymfocytov pod hranicou referenčných hodnôt, je potrebné dôkladne vyhodnotiť možné príčiny pred začatím liečby liekom Adifemu. Dimetyl-fumarát nebol skúšaný u pacientov, ktorí už mali znížený počet lymfocytov, a pri liečbe takýchto pacientov treba postupovať opatrne. Liečba liekom Adifemu sa nemá začať u pacientov so závažnou lymfopéniou (počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$).

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

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

- U pacientov s dlhodobou závažnou lymfopéniou (počet lymfocytov $< 0,5 \times 10^9/l$), ktorá trvá dlhšie ako 6 mesiacov sa má liečba liekom Adifemu prerušiť.
- U pacientov s trvalým stredne závažným poklesom počtu lymfocytov od $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$ trvajúcim dlhšie ako 6 mesiacov je potrebné prehodnotiť pomer prínosu a rizika liečby liekom Adifemu.
- U pacientov s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou normálnych hodnôt (*lower limit of normal*, LLN), ako je definované referenčným rozmedzím v miestnom laboratóriu, sa odporúča pravidelné monitorovanie absolútneho počtu lymfocytov. Do úvahy je potrebné vziať ďalšie faktory, ktoré by mohli ešte viac zvýšiť individuálne riziko PML (pozri časť o PML nižšie).

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

Zobrazovanie magnetickou rezonanciou (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

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

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

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

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

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

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

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

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

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

Ak sa u pacienta vyvinie PML, liečba dimetyl-fumarátom sa musí natrvalo ukončiť.

Predchádzajúca liečba zahŕňajúca imunosupresívne alebo imunomodulačné terapie

Neboli vykonané žiadne štúdie hodnotiace účinnosť a bezpečnosť dimetyl-fumarátu pri prechode pacientov z iných liekov modifikujúcich ochorenie na dimetyl-fumarát. Podiel predchádzajúcej imunosupresívnej terapie na rozvoji PML u pacientov liečených dimetyl-fumarátom je možný.

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

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

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

Závažná porucha funkcie obličiek a pečene

Dimetyl-fumarát nebol skúšaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene, preto je u týchto pacientov potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

Závažné aktívne gastrointestinálne ochorenie

Dimetyl-fumarát nebol skúšaný u pacientov so závažným aktívnym gastrointestinálnym ochorením, preto je u týchto pacientov potrebná opatrnosť.

Sčervenanie

Počas klinických skúšaní bolo u 34 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom zaznamenané začervenanie. U väčšiny pacientov bolo začervenanie mierneho až stredne závažného stupňa. Údaje zo štúdií so zdravými dobrovoľníkmi naznačujú, že začervenanie spájané s dimetyl-fumarátom je pravdepodobne sprostredkované prostaglandínmi. U pacientov postihnutých neúnosným sčervenaním môže byť prospešná krátkodobá liečba kyselinou acetylsalicylovou bez gastrorezistentného obalu v dávke 75 mg (pozri časť 4.5). V dvoch štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa výskyt a závažnosť sčervenania počas dávkovacieho obdobia znížili.

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

Anafylaktické reakcie

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

Infekcie

V placebom kontrolovaných skúšaníach III. fázy bol výskyt infekcií (60 % oproti 58 %) a závažných infekcií (2 % oproti 2 %) podobný u pacientov liečených dimetyl-fumarátom ako u pacientov v skupine s placebom, v danom poradí.

Avšak, ak sa u pacienta v dôsledku imunomodulačných vlastností dimetyl-fumarátu (pozri časť 5.1) rozvinie závažná infekcia, je potrebné zvážiť prerušenie liečby liekom Adifemu a pred obnovením liečby sa majú prehodnotiť jej prínosy a riziká. Pacientov liečených liekom Adifemu je potrebné poučiť, aby lekárovi hlásili príznaky infekcií. U pacientov so závažnými infekciami sa liečba liekom Adifemu nemá začať, kým nie je infekcia vyliečená.

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

Infekcie vyvolané vírusom herpes zoster

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

Začiatok liečby

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

Fanconiho syndróm

V súvislosti s liekom obsahujúcim dimetyl-fumarát v kombinácii s inými esterami kyseliny fumarovej boli hlásené prípady výskytu Fanconiho syndrómu. Včasná diagnóza Fanconiho syndrómu a ukončenie liečby dimetyl-fumarátom sú dôležité na prevenciu vzniku poškodenia funkcie obličiek a osteomalácie, pretože syndróm je zvyčajne reverzibilný. Najdôležitejšími prejavmi sú proteinúria, glukozúria (s normálnymi hladinami cukru v krvi), hyperaminoacidúria a fosfatúria (možnosť

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

Pediatrická populácia

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

Dlhodobá bezpečnosť dimetyl-fumarátu u pediatrickej populácie ešte nebola stanovená.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In vitro štúdie indukcie CYP nepreukázali interakciu medzi dimetyl-fumarátom a perorálnymi kontraceptívami. V *in vivo* štúdií súbežné podanie dimetyl-fumarátu s kombinovanou perorálnou antikoncepciou (norgestimát a etinylestradiol) nevyvolalo relevantnú zmenu v expozícii perorálnej antikoncepcie.

Interakčné štúdie s perorálnou antikoncepciou obsahujúcou iné progestagény sa neuskutočnili, neočakáva sa však vplyv dimetyl-fumarátu na ich expozíciu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

Nie je známe, či sa dimetyl-fumarát alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Treba urobiť rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo liečbu liekom Adifemu. Je potrebné zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

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

4.7 O vplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

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

Nežiaduce reakcie sú uvádzané ako preferované termíny na základe tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA. Výskyt nežiaducich reakcií je vyjadrený podľa nasledovných kategórií:

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

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

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Rhinorea	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Nevoľnosť	Veľmi časté
	Bolesť v hornej časti brucha	Veľmi časté
	Bolesť brucha	Veľmi časté
	Vracanie	Časté
	Dyspepsia	Časté
	Gastritída	Časté
	Porucha gastrointestinálneho traktu	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Časté
	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Časté
	Poškodenie pečene vyvolané liekom	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Erytém	Časté
	Alopécia	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pocit horúčavy	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Ketóny zistené v moči	Veľmi časté
	Albumín prítomný v moči	Časté
	Znížený počet bielych krviniek	Časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Sčervenanie

V placebom kontrolovaných štúdiách bol u pacientov liečených dimetyl-fumarátom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo pozorovaný vyšší výskyt sčervenania (34 % oproti 4 %) a návalov tepla (7 % oproti 2 %), v uvedenom poradí.

Sčervenanie je obvykle popisované ako sčervenanie alebo nával tepla, ale môže zahŕňať aj iné prejavy (napr. pocit tepla, sčervenanie, svrbenie a pocit pálenia). Sčervenanie bolo u pacientov častejšie na začiatku liečby (hlavne počas prvého mesiaca) a u pacientov s výskytom sčervenania môže k týmto udalostiam dôjsť kedykoľvek v priebehu liečby liekom Adifemu. U väčšiny pacientov s výskytom sčervenania išlo o príhody mierneho až stredne závažného stupňa. Celkovo 3 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom ukončilo liečbu pre reakcie sčervenania. Výskyt závažných prípadov sčervenania, ktoré možno charakterizovať celkovým erytémom, vyrážkou a/alebo pruritom, bol pozorovaný u menej ako 1 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Gastrointestinálne

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

U väčšiny pacientov boli gastrointestinálne príhody mierneho až stredne závažného stupňa. Štyri

percentá (4 %) pacientov liečených dimetyl-fumarátom ukončili liečbu pre gastrointestinálne príhody. Výskyt závažných gastrointestinálnych príhod, vrátane gastroenteritídy a gastritídy, bol pozorovaný u 1 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom (pozri časť 4.2).

Funkcia pečene

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

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

Lymfopénia

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

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

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

Infekcie, vrátane PML a oportúnnych infekcií

Pri liečbe dimetyl-fumarátom boli hlásené prípady infekcií Johnovým Cunninghamovým vírusom (JCV) spôsobujúcich progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu (PML) (pozri časť 4.4). PML môže byť smrteľná alebo môže spôsobiť závažné zdravotné postihnutie. V jednom klinickom skúšaní sa u jedného pacienta, ktorý užíval dimetyl-fumarát vyvinula PML pri dlhotrvajúcej závažnej lymfopénii (počet lymfocytov prevažne < $0,5 \times 10^9/l$ po dobu 3,5 roka), prípad bol smrteľný. Po uvedení lieku na trh sa PML tiež vyskytla pri stredne závažnej a miernej lymfopénii (> $0,5 \times 10^9/l$ až < LLN, ako je definovaný referenčný interval v miestnom laboratóriu).

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

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

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

Laboratórne abnormality

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

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

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

Pediatrická populácia

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

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

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

- Bolesť hlavy bola hlásená u 28 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom oproti 36 % pacientov liečených interferónom beta-1a.

- Gastrointestinálne poruchy boli hlásené u 74 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom oproti 31 % pacientov liečených interferónom beta-1a. Spomedzi nich boli pri dimetyl-fumaráte najčastejšie hlásené bolesti brucha a vracanie.
- Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína boli hlásené u 32 % pacientov liečených dimetyl-fumarátom oproti 11 % pacientov liečených interferónom beta-1a. Spomedzi nich boli pri dimetyl-fumaráte najčastejšie hlásené orofaryngeálna bolesť a kašeľ.
- Dysmenorea bola hlásená u 17 % pacientok liečených dimetyl-fumarátom oproti 7 % pacientok liečených interferónom beta-1a.

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

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov u detí vo veku od 10 rokov do 12 rokov. Bezpečnosť a účinnosť dimetyl-fumarátu u detí vo veku do 10 rokov neboli doteraz stanovené.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Mechanizmus terapeutických účinkov dimetyl-fumarátu pri roztrúsenej skleróze nie je ešte úplne známy. Predklinické štúdie naznačujú, že farmakodynamické pôsobenie dimetyl-fumarátu primárne sprostredkúva aktivácia transkripčnej dráhy nukleárneho faktora (erytroidný 2) typu 2 (Nrf2). Dimetyl-fumarát preukázateľne vyvoláva u pacientov zosilnený účinok Nrf2-dependentných antioxidantných génov (napr. NAD(P)H dehydrogenáza, chinón 1; [(NQO1)]).

Farmakodynamické účinky

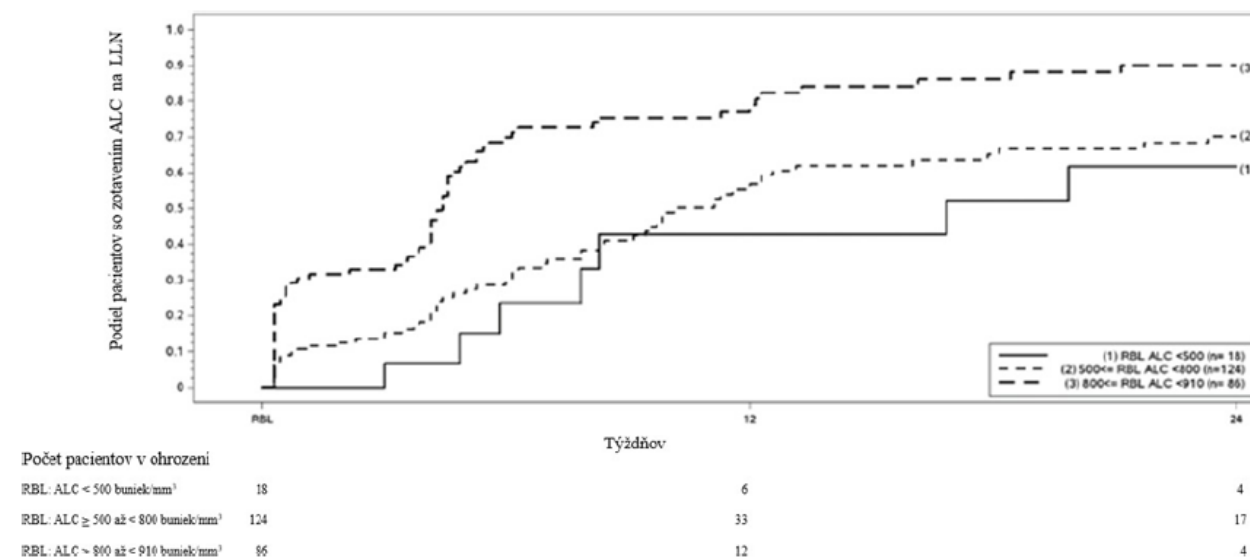
Účinky na imunitný systém

V predklinických a klinických štúdiách boli preukázané protizápalové a imunomodulačné vlastnosti dimetyl-fumarátu. Dimetyl-fumarát a monometyl-fumarát, primárny metabolit dimetyl-fumarátu, v predklinických modeloch významne redukovali zápalovými stimulmi indukovanú aktiváciu imunitných buniek a následné uvoľňovanie prozápalových cytokínov. V klinických štúdiách u pacientov s psoriázou dimetyl-fumarát ovplyvňoval lymfocytárne fenotypy prostredníctvom down-regulácie prozápalových cytokínových profilov (T_H1, T_H17) a pôsobil na protizápalovú produkciu (T_H2). Dimetyl-fumarát prejavoval terapeutickú aktivitu vo viacerých modeloch zápalového a

neurozápalového poškodenia. V štúdiách 3. fázy u pacientov s SM (DEFINE, CONFIRM a ENDORSE) sa po nasadení dimetyl-fumarátu znížili počas prvého roka priemerné počty lymfocytov v priemere približne o 30 % oproti východiskovému stavu a potom sa ustálili. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí ukončili liečbu dimetyl-fumarátom s počtom lymfocytov pod dolnou hranicou normy (LLN, 910 buniek/mm³), sledovalo obnovenie počtu lymfocytov na úroveň LLN.

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

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



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

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

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

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

Počet pacientov v riziku so stredne závažnou lymfopéniou ^a	Východisková hodnota n=124	12. týždeň n=33	24. týždeň n=17
-----------------------------------------------------------------------	----------------------------	-----------------	-----------------

Podiel tých, ktorí dosiahli LLN (95 % IS)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)
-------------------------------------------	--	----------------------	----------------------

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

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli vykonané dve 2-ročné randomizované dvojito zaslepené placebo kontrolované štúdie (DEFINE s 1 234 pacientmi a CONFIRM s 1 417 pacientmi) na pacientoch s relaps-remitujúcou roztrúsenou sklerózou (RRSM). Pacienti s progresívnou formou SM neboli do týchto štúdií zahrnutí.

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

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

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

V porovnaní s placebo preukazovali pacienti liečení dimetyl-fumarátom klinicky a štatisticky významné zníženie primárneho cieľového ukazovateľa v štúdiu DEFINE, podielu relapsujúcich pacientov po 2 rokoch; a primárneho ukazovateľa v štúdiu CONFIRM, ročného výskytu relapsov (annualised relapse rate, ARR) po 2 rokoch.

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

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl-fumarát	Placebo	Dimetyl-fumarát	Glatirameracetát

		240 mg dvakrát denne		240 mg dvakrát denne	
Klinické cieľové ukazovatele^a					
Počet pacientov	408	410	363	359	350
Ročný výskyt relapsov	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Pomer výskytov (95 % IS)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Podiel relapsujúcich	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Pomer rizika (95 % IS)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Podiel s 12-týždennou potvrdenou progresiou invalidity	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Pomer rizika (95 % IS)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Podiel s 24-týždennou potvrdenou progresiou invalidity	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Pomer rizika (95 % IS)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl- fumarát 240 mg dvakrát denne	Placebo	Dimetyl- fumarát 240 mg dvakrát denne	Glatiramer acetát
MRI cieľové ukazovatele^b					
Počet pacientov	165	152	144	147	161
Priemerný (medián) počet nových alebo novozväčšených T2 lézií v priebehu 2 rokov	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Priemerný pomer počtu lézií (95 % IS)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Priemerný (medián) počet Gd zvýraznených lézií po 2 rokoch	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Miera pravdepodobnosti (95 % IS)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Priemerný (medián) počet nových T1 hypointenzných lézií v priebehu 2 rokov	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)***

Priemerný pomer počtu lézií (95 % IS)	0,28 (0,20; 0,39)	0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)
------------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------

^a Všetky analýzy klinických cieľových ukazovateľov boli intent-to-treat (analýza podľa pôvodného zámeru liečby);

^b MRI analýza vychádzala z MRI skupiny pacientov.

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

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

Počas štúdie ENDORSE, viac ako polovica všetkých pacientov liečených dimetyl-fumarátom 240 mg dvakrát denne nemala relaps. U pacientov nepretržite liečených dvakrát denne vo všetkých 3 štúdiách bola upravená ARR 0,187 (95 % IS: 0,156, 0,224) v štúdiách DEFINE a CONFIRM a 0,141 (95 % IS: 0,119, 0,167) v štúdiu ENDORSE. U pacientov predtým liečených placebom sa upravená ARR znížila z 0,330 (95 % IS: 0,266, 0,408) v štúdiách DEFINE a CONFIRM na 0,149 (95 % IS: 0,116, 0,190) v štúdiu ENDORSE.

V štúdiu ENDORSE väčšina pacientov (> 75 %) nemala potvrdenú progresiu invalidity (meranú ako 6-mesačná trvalá progresia invalidity). Súhrnné výsledky z troch štúdií preukázali, že pacienti liečení dimetyl-fumarátom mali zhodné a nízke miery potvrdenej progresie postihnutia s miernym zvýšením priemerného skóre EDSS v rámci ENDORSE štúdie. Hodnotenia MRI (do 6. roku, vrátane 752 pacientov, ktorí boli predtým zaradení do MRI skupiny štúdií DEFINE a CONFIRM ukázali, že väčšina pacientov (približne 90 %) nemala žiadne Gd-enhancujúce lézie. Počas 6 rokov sa ročne upravený priemerný počet nových alebo novozväčšených T2 a nových T1 lézií zostal nízky.

Účinnosť u pacientov s vysokou aktivitou ochorenia:

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

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť dimetyl-fumarátu u pediatrickej populácie s RRSM boli hodnotené v randomizovanej, otvorenej, aktívne kontrolovanej (interferónom beta-1a) štúdiu s dvomi paralelnými skupinami pacientov s RRSM vo veku od 10 rokov do 18 rokov. Randomizovaných bolo stopäťdesiat pacientov na liečbu dimetyl-fumarátom (240 mg perorálne dvakrát denne) alebo interferónom beta-1a (30 µg i.m. jedenkrát za týždeň) počas 96 týždňov. Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel pacientov bez nových alebo novozväčšených hyperintenzívnych lézií T2 na MRI mozgu v 96. týždni. Hlavným sekundárnym cieľovým ukazovateľom bol počet nových alebo novozväčšených T2 hyperintenzívnych lézií na MRI mozgu v 96. týždni. Keďže pre primárny cieľový ukazovateľ neboli vopred naplánované žiadne potvrdzujúce hypotézy, uvádzajú sa opisné štatistiky.

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

Pravdepodobnosť klinického relapsu do konca obdobia 96-týždňového otvoreného skúšania bola 34 % v skupine s dimetyl-fumarátom a 48 % v skupine s interferénom beta-1a.

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov (vo veku od 13 rokov do 18 rokov), ktorým bol podávaný dimetyl-fumarát, bol kvalitatívne zhodný s profilom, ktorý sa predtým pozoroval u dospelých pacientov (pozri časť 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri perorálnom podaní dimetyl-fumarátu dochádza k rýchlej predsystémovej hydrolýze účinkom esteráz a k premene na primárny metabolit, monometyl-fumarát, ktorý je tiež aktívny. Po perorálnom podaní dimetyl-fumarátu ho v plazme nemožno namerať. Všetky farmakokinetické analýzy dimetyl-fumarátu sa preto robia na základe plazmatických koncentrácií monometyl-fumarátu.

Farmakokinetické údaje boli získané od pacientov s roztrúsenou sklerózou a od zdravých dobrovoľníkov.

Absorpcia

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

Jedlo nemá na expozíciu dimetyl-fumarátu klinicky významný účinok. Adifemu sa však má užívať s jedlom na zlepšenie tolerancie pri sčervenaní a gastrointestinálnych nežiaducich udalostiach (pozri časť 4.2).

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

Vydychovanie CO₂ je primárnou cestou vylučovania dimetyl-fumarátu z tela, vylúči sa ním 60 % dávky. Eliminácia renálnou cestou a stolicou sú sekundárne spôsoby eliminácie, ktorými sa vylúči 15,5 % a 0,9 % dávky, v uvedenom poradí.

Terminálny polčas monometyl-fumarátu je krátky (asi 1 hodina) a po 24 hodinách u väčšiny osôb už v systéme necirkuluje žiadny monometyl-fumarát. Nedochádza k akumulácii pôvodného liečiva alebo monometyl-fumarátu ani po opakovanom podaní dimetyl-fumarátu podľa terapeutického režimu.

Linearita

Expozícia dimetyl-fumarátu sa zväčšuje približne lineárne s dávkou pri jednorazovej dávke aj po opakovaných dávkach v skúmanom rozsahu 120 mg až 360 mg.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Hoci na základe výsledkov analýzy rozptylu (ANOVA) je u pacientov s RRSM základnou premennou vo vzťahu k expozícii (zistené podľa C_{max} a AUC) telesná hmotnosť, v klinických skúšaních nemala vplyv na hodnotené kritériá bezpečnosti a účinnosti.

Pohlavie a vek nemali významný klinický vplyv na farmakokinetiku dimetyl-fumarátu. Farmakokinetika nebola skúmaná u pacientov vo veku 65 rokov a starších.

Pediatrická populácia

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

Keďže sú dimetyl-fumarát a monometyl-fumarát metabolizované esterázami bez účasti systému CYP450, hodnotenie farmakokinetiky u osôb s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnilo.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie popísané v častiach *Toxikológia a Reprodukčná toxicita* nižšie neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované na zvieratách pri expozičných hladinách, ktoré sú podobné klinickým expozičným hladinám.

Mutagenéza

Dimetyl-fumarát a monometyl-fumarát boli negatívne v sérii *in vitro* testov (Amesov test, test chromozómových aberácií v cicavčích bunkách). Dimetyl-fumarát bol negatívny v *in vivo* mikronukleárnom teste na potkanoch.

Karcinogenéza

Štúdie karcinogenity dimetyl-fumarátu v trvaní do 2 rokov boli uskutočnené na myšiach a potkanoch. Dimetyl-fumarát bol podávaný perorálne v dávkach 25, 75, 200 a 400 mg/kg/deň myšiam, a v dávkach

25, 50, 100 a 150 mg/kg/deň potkanom. U myši sa zvýšil výskyt renálneho tubulárneho karcinómu pri dávke 75 mg/kg/deň, pri expozícii (AUC) ekvivalentnej odporúčanej dávke u ľudí. U potkanov sa zvýšil výskyt renálneho tubulárneho karcinómu a testikulárneho adenómu z Leydigových buniek pri dávke 100 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 2-krát vyššej expozícii, ako je odporúčaná dávka u ľudí. Význam týchto zistení z hľadiska rizika pre ľudí nie je známy.

Výskyt skvamocelulárneho papilómu a karcinómu bezžľazovej časti žalúdka (predžalúdka) sa zvýšil u myši pri expozícii ekvivalentnej odporúčanej dávke u ľudí a u potkanov pri nižšej expozícii ako je odporúčaná dávka u ľudí (na základe AUC). Predžalúdok hlodavcov nie je podobný žiadnej anatomickej štruktúre človeka.

Toxikológia

Predklinické štúdie na hlodavcoch, králikoch a opiciach sa uskutočnili so suspenziou dimetyl-fumarátu (dimetyl-fumarát v 0,8 % hydroxypropylmetylcelulóze) podávanej perorálnou sondou do žalúdka. Uskutočnila sa štúdia dlhodobého podávania na psoch, počas ktorej bola perorálne podávaná kapsula s dimetyl-fumarátom.

Po opakovanom perorálnom podávaní dimetyl-fumarátu myšiam, potkanom, psom a opiciam boli pozorované zmeny na obličkách. U všetkých druhov bola pozorovaná regenerácia tubulárneho epitelu obličiek, naznačujúca možnosť poškodenia. U potkanov celoživotné dávkovanie viedlo k hyperplázii renálnych tubulov (2-ročná štúdia). U psov, ktorí dostávali denné perorálne dávky dimetyl-fumarátu počas 11 mesiacov sa vypočítaná hladina dávky, pri ktorej sa pozorovala kortikálna atrofia, rovnala 3-násobku odporúčanej dávky na základe AUC. U opíc, ktoré dostávali denné perorálne dávky dimetyl-fumarátu počas 12 mesiacov, sa pozorovala nekróza jednotlivých buniek pri dávke rovnajúcej sa 2-násobku odporúčanej dávky na základe AUC. Intersticiálna fibróza a kortikálna atrofia sa pozorovali pri dávke 6-krát vyššej ako je odporúčaná dávka na základe AUC. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

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

V predžalúdku myši a potkanov boli v štúdiách trvajúcich 3 mesiace alebo dlhšie pozorované hyperplázia a hyperkeratóza skvamózneho epitelu; zápal; papilóm či karcinóm skvamóznych buniek. Predžalúdok hlodavcov nie je podobný žiadnej anatomickej štruktúre človeka.

Reprodukčná toxicita

Perorálne podávanie dimetyl-fumarátu samcom potkanov v dávkach 75, 250 a 375 mg/kg/deň pred párením a počas párenia nemalo žiadny vplyv na samčiu plodnosť ani pri najvyššej testovanej dávke (najmenej 2-násobok dávky odporúčanej na základe AUC). Perorálne podávanie dimetyl-fumarátu samiciam potkanov v dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň pred párením a počas párenia a pokračujúce po 7. deň gravidity vyvolalo zníženie počtu estrov za 14 dní a zvýšenie počtu samíc s predĺženým diestrom pri najvyššej testovanej dávke (11-násobok dávky odporúčanej na základe AUC). Tieto zmeny však neovplyvnili plodnosť ani počet životaschopných plodov.

Ukázalo sa, že dimetyl-fumarát prestupuje placentárnou membránou do krvi plodu u potkanov a králikov, s pomermi koncentrácie vo fetálnej a materskej plazme 0,48 až 0,64 k 0,1, v uvedenom poradí. U potkanov a králikov neboli malformácie pozorované pri žiadnej dávke. Podávanie dimetyl-fumarátu v perorálnych dávkach 25, 100 a 250 mg/kg/deň brezivým samiciam potkanov v období organogenézy vyvolalo u samíc nežiaduce účinky pri 4-násobku dávky odporúčanej na základe AUC a nízku hmotnosť plodu a oneskorenú osifikáciu (metatarzy a články prstov zadných končatín) pri 11-násobku odporúčanej dávky na základe AUC. Nižšia hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia boli považované za následok toxicity u samíc (znížená telesná hmotnosť a nižší príjem krmiva).

Perorálne podávanie dimetyl-fumarátu v dávkach 25, 75 a 150 mg/kg/deň brezivým samiciam kráľika počas organogenézy nemalo žiadny vplyv na vývin embrya a plodu a pri 7-násobku odporúčanej dávky spôsobilo zníženie telesnej hmotnosti matiek a vyšší výskyt potratov pri 16- násobku odporúčanej dávky na základe AUC.

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

Dve štúdie toxicity na mladých potkanoch s denným perorálnym podávaním dimetyl-fumarátu od 28. postnatálneho dňa (*postnatal day*, PND) do 90. - 93. PND (čo zodpovedá približne veku 3 rokov a viac u ľudí) odhalili podobné toxicity na cieľové orgány, obličky a predžalúdok, aké sa pozorovali u dospelých zvierat. V prvej štúdii dimetyl-fumarát neovplyvnil vývin, neurobehaviorálne príznaky, ani samčiu a samičiu plodnosť pri najvyššej dávke až 140 mg/kg/deň (približne 4,6-násobok odporúčanej dávky u človeka podľa obmedzených údajov o AUC u pediatrických pacientov). Podobne sa v druhej štúdii nepozorovali u samcov mladých potkanov žiadne účinky na samčie reprodukčné a prídavné orgány pri najvyššej dávke dimetyl-fumarátu až 375 mg/kg/deň (približne 15-násobok predpokladanej AUC pri odporúčanej dávke u pediatrických pacientov). U samcov mladých potkanov sa však prejavil znížený obsah kostných minerálov a znížená kostná denzita v stehennej kosti a bedrových stavcoch. Zmeny v hustote kostí sa tiež pozorovali u mladých potkanov po perorálnom podaní diroximel-fumarátu, ďalšieho esteru kyseliny fumarovej, ktorý sa *in vivo* metabolizuje na rovnaký aktívny metabolit monometyl-fumarát. Hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku (*no observable adverse effect level*, NOAEL) denzitometrických zmien u mladých potkanov odpovedá približne 1,5-násobku predpokladanej AUC pri odporúčanej dávke u pediatrických pacientov. Súvislosť účinkov na kosti a nižšej telesnej hmotnosti je možná, ale priamy účinok sa nedá vylúčiť. Zistenia týkajúce sa kostí majú pre dospelých pacientov obmedzený význam. Význam pre pediatrických pacientov nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly (minitablety s gastrorezistentným obalom)

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
mastenec
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý
trietyl-citrát
kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom (1:1)
30% disperzia kopolyméru kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1)

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)
brilantná modrá FCF (E133)
žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

Potlač kapsuly (čierny atrament)

šlak (20% esterifikovaný)

propylénglykol (E1520)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

120 mg kapsuly: 14, 28, 56, 84 alebo 98 kapsúl v blistri z bielej PVC/PVDC-hliníkovej fólie alebo v blistrových baleniach z OPA/ALU/PVC-hliníkovej fólie.

240 mg kapsuly: 14, 28, 56, 84, 98 alebo 168 kapsúl v blistri z bielej PVC/PVDC-hliníkovej fólie alebo v blistrových baleniach z OPA/ALU/PVC-hliníkovej fólie.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Poľsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

59/0227/23-S
59/0228/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023