

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dimethyl fumarate Glenmark, 120 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Dimethyl fumarate Glenmark, 240 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dimethyl fumarate Glenmark, 120 mg, kapsułki dojelitowe twarde

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 120 mg dimetylu fumaranu.

Dimethyl fumarate Glenmark, 240 mg, kapsułki dojelitowe twarde

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 240 mg dimetylu fumaranu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda

120 mg: 20 mm, kapsułka żelatynowa, twarda w rozmiarze „1”, korpus barwy białej z nadrukiem czarnym tuszem „307” oraz wieczko barwy niebieskiej z nadrukiem czarnym tuszem „G”, zawierające białe do białawych okrągłe minitabletki.

240 mg: 22 mm, kapsułka żelatynowa, twarda w rozmiarze „0”, korpus barwy niebieskiej z nadrukiem czarnym tuszem „308” oraz wieczko barwy niebieskiej z nadrukiem czarnym tuszem „G”, zawierające białe do białawych okrągłe minitabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Dimethyl fumarate Glenmark jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych oraz 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 pod nadzorem 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 wynoszącej 240 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Jeżeli pacjent pominie dawkę, nie należy 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 wynoszącej 240 mg dwa razy na dobę.

Produkt leczniczy Dimethyl fumarate Glenmark należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których występuje nagle zaczerwienienie skóry lub działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, przyjmowanie produktu leczniczego Dimethyl fumarate Glenmark z posiłkiem może poprawić tolerancję leku (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych dimetylu fumaranu stosowano u zbyt 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 dimetylu fumaran inaczej niż młodszy dorośli (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

Dimetylu fumaranu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Kliniczne badania farmakologiczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). Należy jednak zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku 13 lat i starszych jest takie samo, jak u dorosłych. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 oraz 5.2.

Dane dotyczące stosowania u dzieci w wieku od 10 do 12 lat są ograniczone.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Dimethyl fumarate Glenmark u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

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

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych dimetylu fumaranem 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.

W wyniku leczenia dimetylu fumaranem może dojść do polekowego uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych (≥ 3 -krotnie przekroczona górna granica normy - GGN) i bilirubiny całkowitej (≥ 2 -krotnie przekroczona GGN). Działania niepożądane mogą wystąpić

bezpośrednio, 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.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Dimethyl fumarate Glenmark może wystąpić limfopenia (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Dimethyl fumarate Glenmark należy wykonać badanie pełnej morfologii krwi, w tym oznaczenie liczby limfocytów.

Jeżeli liczba limfocytów okaże się być poniżej prawidłowego zakresu, należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Dimethyl fumarate Glenmark dokładnie zbadać możliwe przyczyny. Dimetylu fumaranu nie badano u pacjentów, u których już wcześniej występowała mała liczba limfocytów, a zatem u takich pacjentów należy zachować ostrożność. Leczenia produktem leczniczym Dimethyl fumarate Glenmark nie należy rozpoczynać u pacjentów z ciężką limfopenią (liczbą limfocytów $<0,5 \times 10^9/L$).

Po rozpoczęciu leczenia co 3 miesiące należy wykonywać pełną morfologię krwi w tym oznaczenie liczby limfocytów.

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (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 stosowania produktu leczniczego Dimethyl fumarate Glenmark ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia PML.
- U pacjentów z długotrwałym umiarkowanym zmniejszeniem bezwzględnej liczby limfocytów $\geq 0,5 \times 10^9/L$ 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 produktem leczniczym Dimethyl fumarate Glenmark.
- U pacjentów z liczbą limfocytów poniżej dolnej granicy normy (DGN), zgodnie z zakresem referencyjnym określonym przez lokalne laboratorium, zaleca się regularne monitorowanie bezwzględnej liczby limfocytów. Należy uwzględnić też inne czynniki, które mogą dodatkowo zwiększać indywidualne ryzyko wystąpienia PML (patrz podpunkt dotyczący PML poniżej).

Liczbę limfocytów należy monitorować do czasu ich powrotu do prawidłowych wartości (patrz punkt 5.1). Gdy to nastąpi i gdy brak innych metod leczenia, decyzja dotycząca ponownego wdrożenia leczenia produktem leczniczym Dimethyl fumarate Glenmark po jego przerwaniu powinna opierać się na ocenie klinicznej.

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

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Dimethyl fumarate Glenmark powinien być dostępny wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj wykonany w ciągu 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 produktem leczniczym Dimethyl fumarate Glenmark zgłaszano przypadki PML (patrz punkt 4.8). PML jest oportunistycznym zakażeniem wywołanym wirusem Johna-Cunninghama (JCV), które może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności.

Stosowanie dimetylu fumaranu i innych produktów leczniczych zawierających fumarany wiązało się z przypadkami PML w przebiegu limfopenii (liczba limfocytów poniżej DGN). Długotrwała umiarkowana lub ciężka limfopenia zwiększa ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem

produktu leczniczego Dimethyl fumarate Glenmark. 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 terapii produktem leczniczym Dimethyl fumarate Glenmark. 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+, 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 produktu leczniczego Dimethyl fumarate Glenmark oraz przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, w tym oznaczenie DNA wirusa JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). 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 niezdolność 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 oni mogą 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 anti-JCV w surowicy u pacjentów leczonych dimetylu fumaranem. 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 produktu leczniczego Dimethyl fumarate Glenmark.

Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne

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

Przypadki PML zdarzały się 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 dimetylu fumaranu wystąpiła u pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie immunomodulacyjne.

Zmieniając inny lek modyfikujący przebieg choroby na produkt leczniczy Dimethyl fumarate Glenmark, należy uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania odstawianego leku, aby uniknąć addytywnego wpływu na układ odpornościowy i jednocześnie zmniejszyć ryzyko nawrotu stwardnienia rozsianego. Zaleca się wykonanie pełnej morfologii krwi przed rozpoczęciem leczenia

produktem leczniczym Dimethyl fumarate Glenmark oraz regularnie przeprowadzać to badanie w trakcie leczenia (patrz powyżej: Badania laboratoryjne/badania krwi).

Ciężkie zaburzenia nerek i wątroby

Produktu leczniczego Dimethyl fumarate Glenmark nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub wątroby, a zatem należy zachować ostrożność stosując go w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Ciężka czynna choroba układu pokarmowego

Produktu leczniczego Dimethyl fumarate Glenmark nie badano u pacjentów z ciężką czynną chorobą układu pokarmowego, a zatem należy zachować ostrożność stosując go w tej grupie pacjentów.

Nagłe zaczerwienienie skóry

Nagłe zaczerwienienie skóry stwierdzano u 34% uczestników badań klinicznych dimetylu fumaranu. U większości pacjentów, u których wystąpiło, objaw ten miał nasilenie łagodne lub umiarkowane. Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że mediatorem nagłego zaczerwienienia skóry związanego ze stosowaniem dimetylu fumaranu jest prawdopodobnie prostaglandyna. W przypadku pacjentów z nieznosnym zaczerwienieniem korzystne może być krótkotrwałe leczenie 75 mg kwasu acetylosalicylowego bez powłoczki dojelitowej (patrz punkt 4.5). W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników częstość i nasilenie nagłego zaczerwienienia skóry zmniejszyły się w okresie podawania kwasu acetylosalicylowego.

U 3 pacjentów spośród 2560 uczestników badań klinicznych leczonych dimetylu fumaranem 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 produktu leczniczego zawierającego dimetylu fumaran do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej/anafilaktoidalnej po podaniu dimetylu fumaranu. Objawami mogą być duszność, hipoksja, niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioworuchowy, wysypka lub pokrzywka. Nie jest znany mechanizm wywoływania reakcji anafilaktycznej przez dimetylu fumaran. 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 produktu leczniczego Dimethyl fumarate Glenmark i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznowiać leczenia (patrz punkt 4.8).

Zakażenia

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

Stosowanie dimetylu fumaranu wiązało się z przypadkami półpaśca. 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 mózgowych i mózgu w półpaścu oraz zapalenie opon mózgowych i rdzenia w półpaścu. Zdarzenia te mogą wystąpić w dowolnym czasie leczenia.

Pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Dimethyl fumarate Glenmark należy monitorować w kierunku 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 produktem leczniczym Dimethyl fumarate Glenmark do czasu ustąpienia zakażenia (patrz punkt 4.8).

Rozpoczęcie leczenia

Leczenie produktem leczniczym Dimethyl fumarate Glenmark należy rozpoczynać stopniowo, aby ograniczyć występowanie nagłego zaczerwienienia skóry oraz zaburzeń żołądka i jelit (patrz punkt 4.2).

Zespół Fanconiego

Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających dimetylu fumaran 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 dimetylu fumaranem, 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, zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej w surowicy oraz złamania przeciążeniowe.

Co istotne, zespół Fanconiego może wystąpić bez zwiększonego stężenia kreatyniny ani niskiego współczynnika filtracji kłębuszkowej. W razie wystąpienia niejednoznacznych objawów, należy rozważyć rozwój zespołu Fanconiego i wykonać odpowiednie badania.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży w zakresie oceny jakościowej jest podobny do profilu u dorosłych, dlatego ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą również tej populacji. Różnice w profilu bezpieczeństwa w zakresie oceny ilościowej, patrz punkt 4.8.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa długotrwałego stosowania dimetylu fumaranu u dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie badano stosowania dimetylu fumaranu w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi ani immunosupresyjnymi, a zatem należy zachować ostrożność podczas ich równoczesnego stosowania. W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego, leczenie nawrotowych rzutów choroby krótkimi seriami dożylnych kortykosteroidów nie wiązało się z klinicznie istotnym zwiększeniem częstości infekcji.

Podczas leczenia dimetylu fumaranem można rozważyć jednoczesne stosowanie szczepionek inaktywowanych zgodnie z krajowym kalendarzem szczepień. W badaniu klinicznym z udziałem ogółem 71 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, u pacjentów otrzymujących dimetylu fumaran w dawce 240 mg dwa razy na dobę 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 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-zależny) 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 danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe atenuowane drobnoustroje u pacjentów przyjmujących dimetylu fumaran. Stosowanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może zwiększać ryzyko zakażeń klinicznych, a zatem nie należy podawać ich pacjentom leczonym produktem leczniczym Dimethyl fumarate Glenmark, chyba że wyjątkowo zostanie uznane, iż ryzyko wynikające z braku szczepienia przewyższa ryzyko związane ze szczepionką.

Podczas leczenia produktem leczniczym Dimethyl fumarate Glenmark należy unikać jednoczesnego stosowania innych pochodnych kwasu fumarowego (zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo).

U ludzi dimetylu fumaran 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* blokowania i indukcji enzymu CYP, badanie p-glikoproteiny ani badania wiązania dimetylu fumaranu i monometylu fumaranu (głównego metabolitu dimetylu fumaranu) z białkami, nie wykazały ryzyka interakcji lekowych.

W badaniach klinicznych potencjalnych interakcji dimetylu fumaranu z interferonem beta-1a podawanym domięśniowo oraz octanem glatirameru, produktów leczniczych powszechnie stosowanych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie stwierdzono, aby zmieniały one profil farmakokinetyczny dimetylu fumaranu.

Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że mediatorem nagłego zaczerwienienia skóry związanego ze stosowaniem dimetylu fumaranu jest prawdopodobnie prostaglandyna. W dwóch badaniach z udziałem zdrowych ochotników podawanie 325 mg (lub równowartości) kwasu acetylosalicylowego bez otoczki dojelitowej 30 minut przed zastosowaniem dimetylu fumaranu przez odpowiednio, 4 dni i 4 tygodnie leczenia nie zmieniało farmakokinetycznego profilu dimetylu fumaranu. Należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem kwasem acetylosalicylowym przed podaniem go pacjentom z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, stosującym produkt leczniczy Dimethyl fumarate Glenmark. Nie badano jednak dłuższego (>4 tygodnie) stosowania kwasu acetylosalicylowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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

Spożywanie umiarkowanych ilości alkoholu nie zmieniało ekspozycji na dimetylu fumaran i nie wiązało się z nasileniem działań niepożądanych. Należy unikać spożywania dużych ilości wysokoprocentowych napojów alkoholowych (ponad 30% alkoholu objętościowo) w ciągu godziny po przyjęciu produktu leczniczego Dimethyl fumarate Glenmark, ponieważ alkohol może prowadzić do zwiększenia częstości reakcji ze strony układu pokarmowego.

Badania *in vitro* dotyczących indukcji enzymu CYP nie wykazały interakcji pomiędzy dimetylu fumaranem a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. W badaniu *in vivo*, jednoczesne stosowanie dimetylu fumaranu 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 dimetylu fumaran wpływał na ich ekspozycję.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dimetylu fumaranu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Dimethyl fumarate Glenmark nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.5). Produkt leczniczy Dimethyl fumarate Glenmark można stosować u kobiet w ciąży, tylko gdy jest to wyraźnie konieczne i gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dimetylu fumaran lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Dimethyl fumarate Glenmark, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyść z leczenia dla matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dimetylu fumaran nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak w badaniach klinicznych nie wykryto związanych z dimetylu fumaranem działań potencjalnie wpływających na wykonywanie tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 10\%$) u pacjentów leczonych dimetylu fumaranem były nagłe zaczerwienienia skóry oraz zaburzenia żołądka i jelit (np. biegunka, nudności, ból brzucha, bóle w nadbrzuszu). Objawy te pojawiały się zwykle na początku leczenia (głównie w ciągu pierwszego miesiąca). U pacjentów, u których wystąpiło nagłe zaczerwienienie skóry i zaburzenia żołądka i jelit, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia dimetylu fumaranem. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia (częstość występowania $> 1\%$) u pacjentów leczonych dimetylu fumaranem były nagłe zaczerwienienia skóry (3%) i zaburzenia żołądka i jelit (4%).

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, jak i bez grupy kontrolnej, dimetylu fumaran w postaci kapsułek otrzymywało łącznie 2513 pacjentów przez maksymalnie 12 lat (łączna ekspozycja równoważna 11318 pacjentolat). Łącznie 1169 pacjentów było leczonych dimetylu fumaranem w postaci kapsułek przez co najmniej 5 lat, a 426 pacjentów było leczonych dimetylu fumaranem w postaci kapsułek przez co najmniej 10 lat. Obserwacje wynikające z badań klinicznych 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 produktu leczniczego zawierającego dimetylu fumaran 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 ($\geq 1/10$)

- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ 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	Nieznana
	Półpasiec	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia	Często
	Leukopenia	Często
	Trombocytopenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Anafilaksja	Nieznana
	Duszność	Nieznana
	Hipoksja	Nieznana
	Niedociśnienie tętnicze	Nieznana
	Obrzęk naczyniowo-ruchowy	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Uczucie pieczenia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie skóry	Bardzo często
	Uderzenia gorąca	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie błony śluzowej nosa	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	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 większa u pacjentów przyjmujących odpowiednio dimetylu fumaran w postaci kapsułek 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 pojawiło się nagłe zaczerwienienie skóry może się ono powtarzać okresowo w trakcie leczenia dimetylu fumaranem. U większości pacjentów, u których pojawiło się nagłe zaczerwienienie skóry miało nasilenie łagodne lub umiarkowane. Łącznie 3% pacjentów leczonych dimetylu fumaranem 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 dimetylu fumaranem (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit [np. biegunka (14% w porównaniu do 10%), nudności (12% w porównaniu do 9%), bóle 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 większa odpowiednio u pacjentów przyjmujących dimetylu fumaran niż u pacjentów otrzymujących placebo. Zaburzenia żołądka i jelit pojawiały się zwykle na początku leczenia (głównie w pierwszym miesiącu). U pacjentów, u których występują zaburzenia żołądka i jelit, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia dimetylu fumaranem. U większości pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia żołądka i jelit, miały one nasilenie łagodne lub umiarkowane. Cztery procent (4%) pacjentów leczonych dimetylu fumaranem przerwało leczenie z powodu zaburzeń żołądka i jelit. Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit, w tym zapalenie żołądka i jelit oraz zapaleniem żołądka, obserwowano u 1% pacjentów leczonych dimetylu fumaranem (patrz punkt 4.2).

Czynność wątroby

Z danych uzyskanych w badaniach kontrolowanych placebo wynika, że u większości pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych wartości te były <3 razy większe niż górna granica normy. Zwiększoną częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych u pacjentów leczonych dimetylu fumaranem niż w grupie placebo obserwowano głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Zwiększoną ≥ 3 razy górną granicę normy aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej zaobserwowano odpowiednio u 5% i 2% pacjentów otrzymujących placebo oraz u 6% i 2% pacjentów leczonych dimetylu fumaranem. W związku ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz leczenie przerywano u <1% pacjentów leczonych zarówno dimetylu fumaranem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach kontrolowanych placebo nie obserwowano zwiększenia aktywności aminotransferaz ≥ 3 razy GGN z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej >2 razy GGN.

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

Limfopenia

W badaniach kontrolowanych placebo większość pacjentów (>98%) miała prawidłową liczbę limfocytów przed rozpoczęciem leczenia. Po rozpoczęciu leczenia dimetylu fumaranem średnia liczba limfocytów zmniejszała się w ciągu pierwszego roku, osiągając następnie plateau. Ogólnie, 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 x 10⁹/L stwierdzano u <1% pacjentów przyjmujących placebo i u 6% pacjentów leczonych dimetylu

fumaranem. Liczbę limfocytów $<0,2 \times 10^9/L$ wykryto u 1 pacjenta leczonego dimetylu fumaranem. Takiej wartości nie zaobserwowano u ani jednego pacjenta z grupy przyjmującej placebo.

W badaniach klinicznych (zarówno kontrolowanych jak i niekontrolowanych) u 41% pacjentów leczonych dimetylu fumaranem występowała limfopenia (zdefiniowana w tych badaniach jako liczba limfocytów $<0,91 \times 10^9/L$). Łagodną limfopenię (liczby limfocytów od $\geq 0,8 \times 10^9/L$ do $<0,91 \times 10^9/L$) zaobserwowano u 28% pacjentów; umiarkowaną limfopenię (liczby limfocytów 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 stwierdzanych wartości liczbowych limfocytów pozostawała $<0,5 \times 10^9/L$ podczas kontynuacji leczenia.

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

Zakażenia, w tym PML i zakażenia oportunistyczne

Zgłaszano przypadki zakażenia wirusem Johna-Cunninghama (JCV) powodującego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML) w związku ze stosowaniem dimetylu fumaranu (patrz punkt 4.4). PML może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. W jednym z badań klinicznych u jednego pacjenta przyjmującego dimetylu fumaran wystąpiła zakończona zgonem PML w przebiegu ciężkiej i długotrwałej limfopenii (liczby limfocytów przeważnie $<0,5 \times 10^9/L$ przez 3,5 roku). Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego dimetylu fumaran do obrotu PML wystąpiła też w przebiegu umiarkowanej i łagodnej limfopenii ($>0,5 \times 10^9/L$ 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 $<0,1 \times 10^9/L$, podczas gdy zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ było zróżnicowane (od $<0,05$ do $0,5 \times 10^9/L$) i bardziej skorelowana z ogólnym stopniem nasilenia limfopenii ($<0,5 \times 10^9/L$ do $<DGN$). W efekcie u tych pacjentów występował podwyższony stosunek limfocytów CD4+/CD8+.

Długotrwała umiarkowana lub ciężka limfopenia zwiększa ryzyko wystąpienia PML w związku ze stosowaniem dimetylu fumaranu. Jednak PML występowała też u pacjentów z łagodną limfopenią. Ponadto większość przypadków PML po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego dimetylu fumaran do obrotu występowała u pacjentów w wieku >50 lat.

W związku ze stosowaniem dimetylu fumaranu zgłaszano przypadki zakażenia półpaścem. Podczas trwającego długoterminowego badania uzupełniającego, w którym 1736 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest leczonych dimetylu fumaranem, około 5% z nich zgłosiło, co najmniej jedno zdarzenie zachorowania na półpaśiec o nasileniu przeważnie łagodnym lub umiarkowanym. U większości pacjentów, w tym tych, u których wystąpiło ciężkie zakażenie półpaścem, liczba limfocytów była większa niż DGN. U większości chorych ze współistniejącymi liczbami limfocytów poniżej wartości DGN limfopenię sklasyfikowano jako umiarkowaną lub ciężką. Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego dimetylu fumaran do obrotu większość przypadków zakażenia półpaścem stanowiły przypadki nieuznane za ciężkie, które ustąpiły po zastosowaniu leczenia. Istnieją ograniczone dane na temat bezwzględnej liczby limfocytów (ALC) u pacjentów z zakażeniem półpaścem z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego dimetylu fumaran do obrotu. Jednak w momencie zgłaszania u większości pacjentów występowała limfopenia umiarkowana (od $\geq 0,5 \times 10^9/L$ do $<0,8 \times 10^9/L$) lub ciężka (od $<0,5 \times 10^9/L$ do $0,2 \times 10^9/L$) (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 dimetylu fumaranem (45%) w porównaniu do placebo (10%). W badaniach klinicznych nie zaobserwowano niepożądanych następstw klinicznych.

Stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D zmniejszały się u pacjentów leczonych dimetylu fumaranem 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 dimetylu fumaranem 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 2 miesięcy leczenia obserwowano przemijający wzrost średniej liczby granulocytów kwasochłonnych.

Dzieci i młodzież

W 96-tygodniowym, otwartym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą czynny lek, przeprowadzonym u dzieci i młodzieży z RRMS w wieku od 10 do poniżej 18 lat (120 mg dwa razy na dobę przez 7 dni, a następnie 240 mg dwa razy na dobę przez pozostały czas leczenia; grupa badana w kierunku bezpieczeństwa, n=78), 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, że zastosowanie innego schematu badania klinicznego przyczyniło się do wystąpienia różnic liczbowych w zakresie działań niepożądanych między populacją dzieci i młodzieży a populacją dorosłych.

Następujące zdarzenia niepożądane były zgłaszane częściej ($\geq 10\%$) w populacji dzieci i młodzieży niż w populacji dorosłych:

- Ból głowy zgłoszono u 28% pacjentów leczonych dimetylu fumaranem w porównaniu do 36% u pacjentów leczonych interferonem beta-1a.
- Zaburzenia żołądka i jelit zgłoszono u 74% pacjentów leczonych dimetylu fumaranem w porównaniu do 31% u pacjentów leczonych interferonem beta-1a. Wśród nich ból brzucha i wymioty były najczęściej zgłaszanymi działaniami po zastosowaniu dimetylu fumaranu.
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia zgłoszono u 32% pacjentów leczonych dimetylu fumaranem w porównaniu do 11% u pacjentów leczonych interferonem beta-1a. Wśród nich ból jamy ustnej i gardła oraz kaszel były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania dimetylu fumaranu.
- Bolesne miesiączki zgłoszono u 17% pacjentek leczonych dimetylu fumaranem w porównaniu do 7% u pacjentek leczonych interferonem beta-1a.

W niewielkim, 24-tygodniowym, 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 w kierunku bezpieczeństwa, n=22), po którym nastąpiło 96-tygodniowe badanie uzupełniające (240 mg dwa razy na dobę; grupa badana w kierunku bezpieczeństwa n=20), profil bezpieczeństwa wydawał się podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Dane dotyczące stosowania u dzieci w wieku od 10 do 12 lat są ograniczone. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dimetylu fumaranu u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

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, 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 dimetylu fumaranu. Objawy opisywane w tych przypadkach były zgodne z profilem znanych działań niepożądanych dimetylu fumaranu. Nie są znane żadne metody terapeutyczne, które mogłyby przyspieszyć eliminację dimetylu fumaranu, jak również nie jest znane antidotum. W razie przedawkowania zaleca się wdrożenie wspomagającego leczenia objawowego, 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 dimetylu fumaranu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczne działanie dimetylu fumaranu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 [ang. (erythroid derived 2)-like 2]. Wykazano, że dimetylu fumaran 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 dimetylu fumaranu. W modelach przedklinicznych dimetylu fumaran i monometylu fumaran, który jest głównym metabolitem dimetylu fumaranu, silnie hamowały aktywację komórek układu odpornościowego oraz wynikające z niej uwalnianie prozapalnych cytokin w odpowiedzi na bodźce zapalne. Co więcej, w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z łuszczycą dimetylu fumaran wpływał na fenotypy limfocytów poprzez zmniejszanie produkcji profilu cytokin prozapalnych (TH1, TH17) oraz pobudzał produkcję komórek przeciwzapalnych (TH2). Dimetylu fumaran wykazywał działanie terapeutyczne w wielu modelach urazów zapalnych i neurozapalnych. W badaniach III fazy u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (DEFINE, CONFIRM oraz ENDORSE) po rozpoczęciu leczenia dimetylu fumaranem średnia liczba limfocytów zmniejszała 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 dimetylu fumaranem, gdy liczba limfocytów spadała poniżej DGN (910 komórek/mm³), monitorowano w kierunku 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 dimetylu fumaranu. 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, przedstawiony jest 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 Greenwooda.

Ryc. 1: Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których nastąpił powrót do wartości ≥ 910 komórek/mm³ DGN od wartości w punkcie wyjściowym RBL

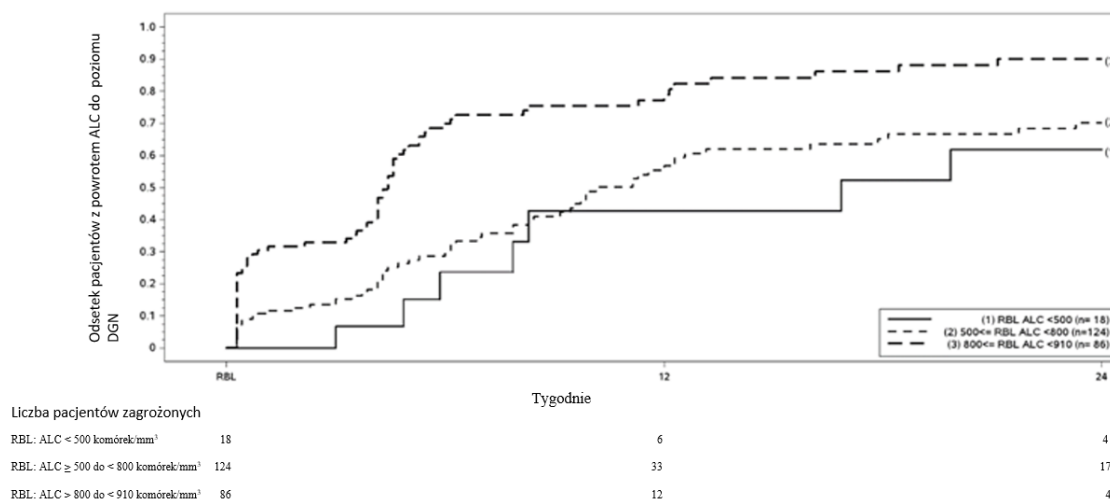


Tabela 1: Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których szacuje się osiągnięcie DGN, łagodna limfopenia w punkcie wyjściowym powrotu do normy (RBL), z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią

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 <910 i ≥ 800 komórek/mm³ 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 <800 i ≥ 500 komórek/mm³ w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią

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 <500 komórek/mm³ 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. Do badań nie włączono pacjentów z postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Skuteczność (patrz tabela poniżej) i bezpieczeństwo stosowania wykazano u pacjentów z punktacją w skali EDSS (Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej) od 0 do 5 włącznie, u których wystąpił co najmniej 1 rzut choroby w ciągu roku poprzedzającym randomizację 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 zaślepienia badacza (tj. badacz lub lekarz oceniający odpowiedź na badany lek nie wie, który lek pacjent przyjmuje) z zastosowaniem leku porównawczego, glatirameru octanu.

Mediana wartości wyjściowych 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).

Mediana wartości wyjściowych 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% 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 dimetylu fumaranem uzyskano klinicznie znaczące i statystycznie istotne zmniejszenie względem: pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu DEFINE, czyli odsetka pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po 2 latach, oraz pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu CONFIRM, czyli rocznego wskaźnika rzutów (nawrotów) (*ang. annualized relapse rate, ARR*) po 2 latach.

W badaniu CONFIRM wskaźnik ARR dla glatirameru octanu i dla placebo wynosił odpowiednio 0,286 i 0,401, co odpowiadało zmniejszeniu o 29% (p=0,013), i co jest zgodne z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetylu fumaran 240 mg dwa razy na dobę	Placebo	Dimetylu fumaran 240 mg dwa razy na dobę	Glatirameru octan
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*
Współczynnik częstości (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**
Współczynnik ryzyka (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#
Współczynnik ryzyka (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#
Współczynnik ryzyka (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 po 2 latach	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)

^aWszystkie analizy klinicznych punktów końcowych przeprowadzono na populacji ITT; ^bDo celów analizy wyników MRI wykorzystano kohortę badaną MRI

*wartość $p < 0,05$; **wartość $p < 0,01$; ***wartość $p < 0,0001$; # statystycznie nieistotna

Do kontynuacji badania, otwartego, niekontrolowanego trwającego 8 lat (ENDORSE) włączono 1736 kwalifikujących się pacjentów z RRMS, którzy uczestniczyli w badaniach podstawowych (DEFINE i CONFIRM). Pierwszorzędowym celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania dimetylu fumaranu u pacjentów z RRMS. Spośród 1736 pacjentów około połowa (909, 52%) była leczona przez 6 lat lub dłużej. We wszystkich 3 badaniach 501 pacjentów było stale leczonych dimetylu fumaranem w dawce 240 mg dwa razy na dobę, a 249 pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali placebo w badaniach DEFINE i CONFIRM, otrzymywało 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 dimetylu fumaranem w dawce 240 mg dwa razy na dobę nie miała nawrotu choroby. U pacjentów stale leczonych 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. U pacjentów wcześniej leczonych 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). Połączone wyniki z trzech badań wykazały, że u pacjentów leczonych dimetylu fumaranem 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 określono dokładnie skuteczności działania pod względem czasu do 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 bez odpowiedzi na pełne i odpowiednie leczenie (co najmniej rok leczenia) 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 niezmienną 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 stosowania i skuteczność dimetylu fumaranu u dzieci i młodzieży z RRMS oceniano w randomizowanym, otwartym badaniu prowadzonym z czynnym lekiem kontrolnym (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 dimetylu fumaran (240 mg dwa razy na dobę doustnie) lub do grupy stosującej interferon beta-1a (30 mikrogramów domięśniowo raz w tygodniu) przez 96 tygodni. Pierwszorzędnym 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 pierwszorzędnego 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 dimetylu fumaranu 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 dimetylu fumaranu i 32,6 dla interferonu beta-1a.

Prawdopodobieństwo klinicznego nawrotu wyniosło 34% w grupie dimetylu fumaranu 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 dimetylu fumaran był zgodny z wcześniej obserwowanym u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

T_{max} monometylu fumaranu wynosi 2 do 2,5 godziny. Ponieważ kapsułki dojelitowe, twarde produktu leczniczego Dimethyl fumarate Glenmark zawierają minitabletki w ochronnej otoczce dojelitowej, 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/L na godz. u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Łącznie 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 dimetylu fumaran. Niemniej jednak, produkt leczniczy Dimethyl fumarate Glenmark powinno się przyjmować z posiłkiem, gdyż poprawia to tolerancję odnośnie działań niepożądanych, takich jak nagłe zaczerwienienie skóry i dolegliwości żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji po doustnym podaniu 240 mg dimetylu fumaranu wynosi pomiędzy 60 L a 90 L. U ludzi wiązanie monometylu fumaranu z białkami osocza na ogół mieści się w przedziale od 27% do 40%.

Metabolizm

W organizmie ludzkim dimetylu fumaran jest w znacznym stopniu metabolizowany i mniej niż 0,1% dawki wydalana jest z moczem w postaci niezmienionej, jako dimetylu fumaran. Jest on wstępnie metabolizowany przez esterazy, obecne w całym przewodzie pokarmowym, krwi i tkankach, a następnie przedostaje się do krążenia ogólnego. Dalszy metabolizm odbywa się za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP). W badaniu oceniającym pojedynczą dawkę 240 mg dimetylu fumaranu znakowanego węglem ^{14}C , jako główny metabolit w ludzkim osoczu zidentyfikowano glukozę. Do innych krążących metabolitów należały kwas fumarowy, kwas cytrynowy i monometylu fumaran. Metabolizm kolejnego produktu tego szlaku, kwasu fumarowego, odbywa się za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, przy czym główną drogą wydalania jest wydychanie w postaci dwutlenku węgla (CO_2).

Eliminacja

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

Okres półtrwania monometylu fumaranu w fazie eliminacji jest krótki (około 1 godziny) i po 24 godzinach krążący monometylu fumaranu nie jest już obecny w organizmie większości osób.

Po podawaniu wielokrotnych dawek dimetylu fumaranu w ramach schematu leczenia, nie następuje kumulacja leku macierzystego ani monometylu fumaranu.

Liniowość

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

Farmakokinetyka u szczególnych grup pacjentów

W oparciu o 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 stosowania i skuteczność w badaniach klinicznych.

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

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach klinicznych nie obserwowano działań niepożądanych opisanych poniżej w punktach „Toksykologia” oraz „Toksyczny wpływ na reprodukcję”, natomiast działania te obserwowano u zwierząt po ekspozycji podobnej do stężeń klinicznych.

Działanie mutagenne

Wyniki badań *in vitro* z zastosowaniem testu Ames (test aberracji chromosomalnych w komórkach ssaków) były ujemne dla dimetylu fumaranu i monometylu fumaranu. Wynik testu mikrojąderkowego *in vivo* u szczurów był ujemny dla dimetylu fumaranu.

Działanie rakotwórcze

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

U myszy częstość występowania raka komórek kanalikowych nerek zwiększyła się po dawce 75 mg/kg mc. na dobę, po ekspozycji (AUC) odpowiadającej zalecanej dawce u ludzi. U szczurów częstość występowania raka komórek kanalikowych nerek i gruczolaków jąder z komórek Leydiga zwiększyła się po dawce 100 mg/kg mc. na dobę po ekspozycji około 2 razy większej niż 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) zwiększyła się u myszy po ekspozycji odpowiadającej dawce zalecanej u ludzi, a u szczurów po ekspozycji poniżej dawki zalecanej u ludzi (w oparciu o AUC). U ludzi nie występuje odpowiednik przedżołądka gryzoni.

Toksykologia

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

Zmiany w nerkach obserwowano po wielokrotnym doustnym podawaniu dimetylu fumaranu u myszy, szczurów, psów i małp. Regenerację nabłonka kanalików nerkowych, wskazującą na uszkodzenie, obserwowano u wszystkich gatunków. Rozrost kanalików nerkowych obserwowano u szczurów, którym podawano dimetylu fumaran przez całe życie (badanie dwuletnie). U psów, które przez 11 miesięcy otrzymywały codziennie doustną dawkę dimetylu fumaranu, wyliczona graniczna dawka, po której stwierdzano zanik kory, była trzykrotnie większa niż dawka zalecana w oparciu o AUC. U małp, które przez 12 miesięcy otrzymywały codziennie doustne dawki dimetylu fumaranu, zaobserwowano martwicę pojedynczych komórek po dawkach dwukrotnie większych niż dawka zalecana w oparciu o AUC. Włóknienie śródmiąższowe i zanik kory obserwowano po 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. Działania te obserwowano u szczurów po dawkach podobnych do dawki zalecanej, a u psów po dawkach 3-krotnie większych od dawki zalecanej (w oparciu o 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 rozrost komórek płaskonabłonkowych i znaczne zgrubienie warstwy rogowej; stany zapalne oraz występowanie brodawczaka płaskonabłonkowego i raka. U ludzi nie występuje odpowiednik przedżołądka gryzoni.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

Wykazano, że u szczurów i królików dimetylu fumaran przenika przez błonę łożyskową do krwi płodu, przy czym stosunek stężenia w osoczu płodu do stężenia w osoczu matki wynosił odpowiednio 0,48-0,64 i 0,1. Nie obserwowano wad rozwojowych po żadnej dawce dimetylu fumaranu u szczurów ani u królików. Podawanie doustne dimetylu fumaranu w dawkach 25, 100 i 250 mg/kg mc. na dobę ciężarnym samicom szczura w okresie organogenezy wywoływało działania niepożądane u samic po dawkach 4-krotnie większych od dawki zalecanej na podstawie AUC oraz prowadziło do małej masy ciała płodów oraz opóźnienia kostnienia (w obrębie kości śródstopia i paliczków kończyn tylnych) po dawkach 11-krotnie większych od dawki zalecanej na podstawie AUC. Mniejszą masę ciała płodów i opóźnienie kostnienia uważano za działanie wtórne w stosunku do toksycznego działania na matkę (zmniejszenie masy ciała i ilości przyjmowanego pokarmu).

Doustne podawanie dimetylu fumaranu w dawkach 25, 75 i 150 mg/kg mc. na 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 7-krotnie większych od dawki

zalecanej i do większej liczby poronień po dawkach 16-krotnie większych od dawki zalecanej na podstawie AUC.

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

Dwa badania toksyczności u młodych szczurów, którym codziennie podawano doustnie dimetylu fumaran od 28. do 90-93. dnia po urodzeniu (co u ludzi odpowiada wiekowi około 3 lat i powyżej) wykazały podobną toksyczność na narządy docelowe (w nerkach i przedłożądku), jak u dorosłych zwierząt. W pierwszym badaniu dimetylu fumaran nie wpływał na rozwój, działanie neurobehawioralne ani płodność samców i samic aż do największej dawki 140 mg/kg mc. na 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 największej dawki dimetylu fumaranu wynoszącej 375 mg/kg mc. na dobę (około 15-krotność przypuszczalnej wartości AUC dla zalecanej dawki u dzieci i młodzieży). Zaobserwowano jednak zmniejszoną zawartość minerałów i gęstość kości udowej i kręgów lędźwiowych u młodych samców szczurów. Zmiany w densytometrii kości obserwowano również u młodych szczurów po doustnym podaniu diroksymelu fumaranu, innego estru kwasu fumarowego, który *in vivo* jest metabolizowany do tego samego aktywnego metabolitu monometylu fumaranu. Dawka, po której nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL) w zakresie zmian densytometrycznych u młodych szczurów wynosi około 1,5-krotności przypuszczalnej wartości AUC dla zalecanej dawki u dzieci i młodzieży. Możliwe jest, że działanie na kości wpływa na mniejszą masę ciała, ale nie można wykluczyć działania bezpośredniego. Wyniki wpływu na kości mają ograniczone znaczenie u pacjentów dorosłych. W przypadku dzieci i młodzieży znaczenie tych wyników nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki (minitabletki w kapsułce dojelitowej)

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu kopolimer (1:1)

Trietylu cytrynian

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%

Talk

Symetykon

120 mg:

Wieżko kapsułki:

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Błękit brylantowy FD & C Blue 1 (E 133)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Korpus kapsułki:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

240 mg:

Wieczko kapsułki:

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Błękit brylantowy FD & C Blue 1 (E 133)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Korpus kapsułki:

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Błękit brylantowy FD & C Blue 1 (E 133)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tusz

Szelak

Glikol propylenowy

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dimethyl fumarate Glenmark, 120 mg: 14 kapsułek pakowanych w blistry z folii PVC/PVDC-Aluminium, w tekturowym pudełku.

Dimethyl fumarate Glenmark, 240 mg: 56 lub 168 kapsułek pakowanych w blistry z folii PVC/PVDC-Aluminium, w tekturowym pudełku.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b

140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dimethyl fumarate Glenmark, 120 mg:

Dimethyl fumarate Glenmark, 240 mg:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**