# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

JAXTERAN 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde
JAXTERAN 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

JAXETRAN 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 120 mg fumaranu dimetylu (*Dimethylis fumaras*).

JAXETRAN 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 240 mg fumaranu dimetylu (*Dimethylis fumaras*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda (kapsułka dojelitowa)

JAXTERAN 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde
Zielone wieczko i biały korpus, osłonka kapsułki o średnicy 21,4 mm, z nadrukiem czarnym tuszem "DMF 120" na korpusie zawierającym białawe do białego minitabletki.

JAXTERAN 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde
Zielone wieczko i korpus, osłonka kapsułki o średnicy 23,2 mm, z nadrukiem czarnym tuszem "DMF 240" na korpusie zawierającym białawe do białego minitabletki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte 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, czyli 240 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

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

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

Produkt leczniczy JAXTERAN należy przyjmować z posiłkiem (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego lub nagłe zaczerwienienie skóry, przyjmowanie produktu leczniczego JAXTERAN z posiłkiem może poprawić tolerancję produktu leczniczego (patrz punkt 4.4, 4.5 i 4.8).

*Szczególne grupy pacjentów*
*Osoby w podeszłym wieku*
W badaniach klinicznych fumaran dimetylu stosowano u ograniczonej liczby pacjentów w wieku 55 lat i starszych, a także u niewystarczającej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy reagują oni na produkt inaczej niż młodsi 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*
Fumaranu dimetylu nie badano u pacjentów z zaburzeniami nerek lub wątroby. Kliniczne badania farmakologiczne nie wskazują na konieczność dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). Produkt należy jednak stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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 osób dorosłych. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.4, 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 fumaranu dimetylu u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sposób podawania
Produkt leczniczy JAXTERAN podawany jest doustnie.

Kapsułkę należy połykać w całości. Kapsułki ani jej zawartości nie należy kruszyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani rozgryzać, ponieważ powłoczka dojelitowa minitabletek (obecnych wewnątrz kapsułki) 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 (PML, *ang. progressive multifocal leukoencephalopathy*).

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia 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 fumaranu dimetylu.
- U pacjentów z długotrwałym umiarkowanym zmniejszeniem liczby limfocytów $\geq 0,5 \times 10^9$/L do $<0,8 \times 10^9$/L, które utrzymuje się przez ponad 6 miesięcy, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka w związku z leczeniem fumaranem dimetylu.
- U pacjentów z liczbą limfocytów poniżej dolnej granicy normy (DGN), zgodnie z zakresem referencyjnym określonym przez lokalne laboratorium, zaleca się regularne 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 fumaranem dimetylu po jego przerwaniu powinna opierać się na ocenie klinicznej.

Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *ang. magnetic resonance imiging*)
Przed rozpoczęciem leczenia fumaranem dimetylu powinien być dostępny wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj z badania wykonanego w ciągu poprzednich 3 miesięcy) do celów porównawczych. Należy rozważyć potrzebę wykonania kolejnych badań MRI, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju lub rejonie. Badanie takie może być przeprowadzane w ramach ściślejszego monitorowania pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia PML. W przypadku klinicznego podejrzenia PML, należy niezwłocznie wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych.

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

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

Dodatkowe czynniki, które mogą przyczynić się do zwiększonego ryzyka PML w przebiegu

limfopenii, są następujące:

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

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

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

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

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

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

Przypadki PML 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 fumaranu dimetylu wystąpiła u pacjentów poddawanych wcześniej leczeniu immunomodulacyjnemu.

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

<u>Ciężkie zaburzenia czynności nerek i wątroby</u>
Fumaranu dimetylu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

<u>Ciężka czynna choroba układu pokarmowego</u>
Fumaranu dimetylu nie badano u pacjentów z ciężką czynną chorobą układu pokarmowego, a zatem produkt należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Nagłe zaczerwienienie skóry
Nagłe zaczerwienie skóry stwierdzano u 34% uczestników badań klinicznych leczonych fumaranem dimetylu. U większości pacjentów, u których wystąpił ten objaw, miał on nasilenie łagodne lub umiarkowane. Z danych pochodzących z badań z udziałem zdrowych ochotników wynika, że mediatorem nagłego zaczerwienienia skóry związanego ze stosowaniem fumaranu dimetylu jest prawdopodobnie prostaglandyna. W przypadku pacjentów z nieznośnym zaczerwienieniem korzystne może być krótkotrwałe leczenie kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg, 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 fumaranem dimetylu wystąpiły silne objawy zaczerwienienia skóry, które były prawdopodobnie spowodowane reakcją nadwrażliwości lub rzekomoanafilaktyczną. Zdarzenia te nie zagrażały życiu, ale doprowadziły do hospitalizowania pacjenta. Lekarzy i pacjentów należy ostrzec o takim ryzyku w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji zaczerwienienia skóry (patrz punkty 4.2, 4.5 i 4.8).

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

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

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

Zakażenia półpaścem
Stosowanie fumaranu dimetylu wiązało się z przypadkami półpaśca. Większości z nich nie była ciężka, 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 fumaranu dimetylu należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów półpaśca, zwłaszcza gdy zgłaszana jest współistniejąca limfocytopenia. W razie wystąpienia półpaśca należy wdrożyć odpowiednie leczenie. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami należy rozważyć zaprzestanie leczenia fumaranem dimetylu do czasu ustąpienia zakażenia (patrz punkt 4.8).

Rozpoczęcie leczenia
Leczenie fumaranem dimetylu należy włączać stopniowo, aby ograniczyć występowanie nagłego zaczerwienienia skóry oraz żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych (patrz punkt 4.2).

Zespół Fanconiego

Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających fumaran dimetylu w połączeniu z innymi estrami kwasu fumarowego zgłaszano przypadki zespołu Fanconiego. Zespół Fanconiego jest zwykle przemijający, dlatego ważne jest jego wczesne rozpoznanie i przerwanie leczenia fumaranem dimetylu, aby zapobiec wystąpieniu zaburzeń czynności nerek i osteomalacji. Najważniejsze objawy to: białkomocz, cukromocz (przy prawidłowym stężeniu glukozy we krwi), hiperaminoacyduria i fosfaturia (może występować jednocześnie z hipofosfatemią). Progresja może obejmować takie objawy, jak wielomocz, nadmierne pragnienie i osłabienie mięśni proksymalnych. W rzadkich przypadkach może rozwinąć się osteomalacja hipofosfatemiczna z niezlokalizowanym bólem kości, podwyższony poziom fosfatazy zasadowej w surowicy oraz złamania przeciążeniowe. Co istotne, zespół Fanconiego może wystąpić bez podwyższonego poziomu 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 osób 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 fumaranem dimetylu u dzieci i młodzieży.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Podczas leczenia fumaranem dimetylu 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 produkt JAXTERAN 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 (antygen przypominający) i skoniugowaną polisacharydową szczepionkę przeciwko meningokokom grupy C (neoantygen), podczas gdy odpowiedź immunologiczna na różne serotypy nieskoniugowanej 23-walentnej polisacharydowej szczepionki przeciwko pneumokokom (antygen T-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 żywych, atenuowanych szczepionek u pacjentów przyjmujących fumaran dimetylu. Stosowanie żywych szczepionek może nieść za sobą zwiększone ryzyko zakażeń klinicznych, a zatem nie należy podawać ich pacjentom leczonym fumaranem dimetylu, chyba że zostanie uznane, iż ryzyko wynikające z braku szczepienia przewyższa potencjalne ryzyko związane ze szczepionką.

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

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

interakcji lekowych.

W badaniach klinicznych potencjalnych interakcji fumaranu dimetylu 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 fumaranu dimetylu.

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

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

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

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

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

## 4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację

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

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

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

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania ≥10%) u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu były nagłe zaczerwienienia skóry oraz zdarzenia ze strony układu pokarmowego (tj. biegunka, nudności, ból brzucha, bóle w nadbrzuszu). Objawy te pojawiały się zwykle w początkowej fazie leczenia (głównie w ciągu pierwszego miesiąca). U pacjentów, u których wystąpiło nagłe zaczerwienienie skóry i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia fumaranem dimetylu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia (częstość występowania >1%) u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu były nagłe zaczerwienienia skóry (3%) i zaburzenia żołądka i jelit (4%).

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

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

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z poniższą klasyfikacją:
- Bardzo często (≥1/10)
- Często (≥1/100 do <1/10)
- Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
- Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
- Bardzo rzadko (<1/10 000)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

**Tabela 1 Działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działanie niepożądane | Kategoria częstości |
|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zapalenie żołądka i jelit | Często |
| | Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML) | 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 | Nieżyt 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 czerwonych | 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 fumaranu dimetyl niż placebo, odpowiednio. 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 wystąpił taki objaw, nagłe zaczerwienienie skóry może powtarzać się okresowo w trakcie leczenia fumaranu dimetylem. U większości pacjentów z nagłym zaczerwieniem skóry nasilenie takiej reakcji było łagodne lub umiarkowane. Łącznie 3% pacjentów leczonych fumaranu dimetylem 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 fumaranu dimetylem (patrz punkt 4.2, 4.4 i 4.5).

*Zaburzenia żołądka i jelit*

Częstość występowania zdarzeń ze strony układu pokarmowego [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 u pacjentów przyjmujących fumaran dimetylu niż u pacjentów otrzymujących placebo, odpowiednio.
Zaburzenia ze strony układu pokarmowego pojawiały się zwykle na początku leczenia (głównie w pierwszym miesiącu). U pacjentów, u których występują zaburzenia ze strony układu pokarmowego, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia fumaranu dimetylem.
U większości pacjentów z objawami ze strony układu pokarmowego ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane. Cztery procent (4%) pacjentów leczonych fumaranu dimetylem przerwało leczenie z powodu zaburzeń ze strony układu pokarmowego.
Ciężkie zaburzenia ze strony układu pokarmowego, łącznie z zapaleniem żołądka i jelit oraz zapaleniem żołądka, obserwowano u 1% pacjentów leczonych fumaranu dimetylem (patrz punkt 4.2).

*Czynność wątroby*
Z danych uzyskanych w badaniach kontrolowanych placebo wynika, że u większości pacjentów z podwyższonymi stężeniami transaminaz wątrobowych wartości te były <3 razy większe niż górna granica normy (GGN). Zwiększoną częstość występowania podwyższonego stężenia transaminaz wątrobowych u pacjentów leczonych fumaranu dimetylem niż w grupie placebo obserwowano głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginowej zwiększone ≥3 razy GGN obserwowano odpowiednio u 5% i 2% pacjentów otrzymujących placebo oraz u 6% i 2% pacjentów leczonych fumaranu dimetylem. W związku ze zwiększonym stężeniem transaminaz leczenie przerwano w <1% przypadków, zarówno u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu, jak i u pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach kontrolowanych placebo nie obserwowano zwiększenia aktywności transaminaz ≥3 razy GGN z równoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej >2 razy GGN.

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

*Limfopenia*
W badaniach kontrolowanych placebo większość pacjentów (>98%) miała prawidłową liczbę limfocytów przed rozpoczęciem leczenia. Po rozpoczęciu leczenia fumaranem dimetylu średnia liczba limfocytów zmniejszała się w ciągu pierwszego roku, osiągając następnie plateau. 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 $<0,5 \times 10^9$/L stwierdzono u <1% pacjentów przyjmujących placebo i u 6% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu. Liczbę limfocytów $<0,2 \times 10^9$/L wykryto u 1 pacjenta leczonego fumaranem dimetylu i u ani jednego pacjenta z grupy przyjmującej placebo.

W badaniach klinicznych (zarówno kontrolowanych, jak i niekontrolowanych) u 41% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu występowała limfopenia (zdefiniowana w tych badaniach jako liczba limfocytów $<0,91 \times 10^9$/L). Łagodną limfopenię (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 leczenia fumaranem dimetylu w ramach niekontrolowanego, prospektywnego badania porejestracyjnego (n=185) u maksymalnie 37% i 6% pacjentów stwierdzono, odpowiednio, umiarkowane (od $\geq 0,2 \times 10^9$/L do $<0,4 \times 10^9$/L) lub poważne ($<0,2 \times 10^9$/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 fumaranem dimetylu, monitorowano pod kątem 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 fumaranu dimetylu (patrz punkt 4.4). PML może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności.
W jednym z badań klinicznych u jednego pacjenta przyjmującego fumaran dimetylu 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 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 poziomu $<0,1 \times 10^9$/L, podczas gdy redukcja liczby limfocytów T CD4+ była zróżnicowana (od <0,05 do $0,5 \times 10^9$/L) i skorelowana bardziej 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 fumaranu dimetylu. Jednak PML występowała też u pacjentów z łagodną limfopenią. Ponadto większość przypadków PML po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu występowała u pacjentów w wieku >50 lat.

W związku ze stosowaniem fumaranu dimetylu zgłaszano przypadki zakażenia półpaścem. Podczas trwającego długoterminowego badania uzupełniającego, w którym 1736 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest leczonych fumaranem dimetylu, około 5% z nich zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie zachorowania na półpasiec o nasileniu przeważnie łagodnym lub umiarkowanym. U większości pacjentów, włączając tych, u których wystąpiło ciężkie zakażenie półpaścem, liczba limfocytów była wyższa niż DGN. U większości pacjenów z jednoczesną liczbą limfocytów poniżej DGN, limfopenię sklasyfikowano jako umiarkowaną lub ciężką.
Po wprowadzeniu produktu do obrotu, większość przypadków zakażenia półpaścem stanowiły przypadki niecięższe, które ustąpiły po zastosowaniu leczenia. Istnieją ograniczone dane na temat bezwzględnej liczby limfocytów (ALC, *ang. abosulte lymphocyte count*) u pacjentów z zakażeniem półpaścem z okresu po wprowadzeniu produktu 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 fumaranem dimetylu (45%) w porównaniu do placebo (10%). W badaniach klinicznych nie zaobserwowano niepożądanych następstw klinicznych.

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

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

<u>Dzieci i młodzież</u>
W 96-tygodniowym, otwartym, randomizowanym czynnie kontrolowanym badaniu przeprowadzonym u dzieci i młodzieży z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, *ang. relapsing-remitting multiple sclerosis*) 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; populacja badana 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 osób 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 osób dorosłych.

Następujące działania niepożądane były zgłaszane częściej (≥10%) w populacji dzieci i młodzieży niż w populacji osób dorosłych:

- Ból głowy zgłoszono u 28% pacjentów leczonych fumaranem dimetylu wobec 36% u pacjentów leczonych interferonem beta-1a.
- Zaburzenia żołądka i jelit zgłoszono u 74% pacjentów leczonych fumaranu dimetylem wobec 31% u pacjentów leczonych interferonem beta-1a. Wśród nich najczęściej zgłaszano ból brzucha i wymioty podczas stosowania fumaranu dimetylu.
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia zgłoszono u 32% pacjentów leczonych fumaranu dimetylem wobec 11% u pacjentów leczonych interferonem beta-1a. Wśród nich najczęściej zgłaszano ból jamy ustnej i gardła oraz kaszel podczas stosowania fumaranu dimetylu.
- Bolesne miesiączki zgłoszono u 17% pacjentek leczonych fumaranu dimetylem wobec 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 pod kątem bezpieczeństwa, n=22), po którym nastąpiło 96-tygodniowe badanie uzupełniające (240 mg dwa razy na dobę; grupa badana pod kątem 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 fumaranu dimetylu 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 fumaranu dimetylu. Objawy opisywane w tych przypadkach były zgodne z profilem znanych działań niepożądanych fumaranu dimetylu.

Nie są znane żadne metody terapeutyczne, które mogłyby przyspieszyć eliminację fumaranu dimetylu, jak również nie jest znane antidotum. W razie przedawkowania zaleca się wdrożenie objawowego leczenia wspomagającego, stosownie do wskazań klinicznych.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

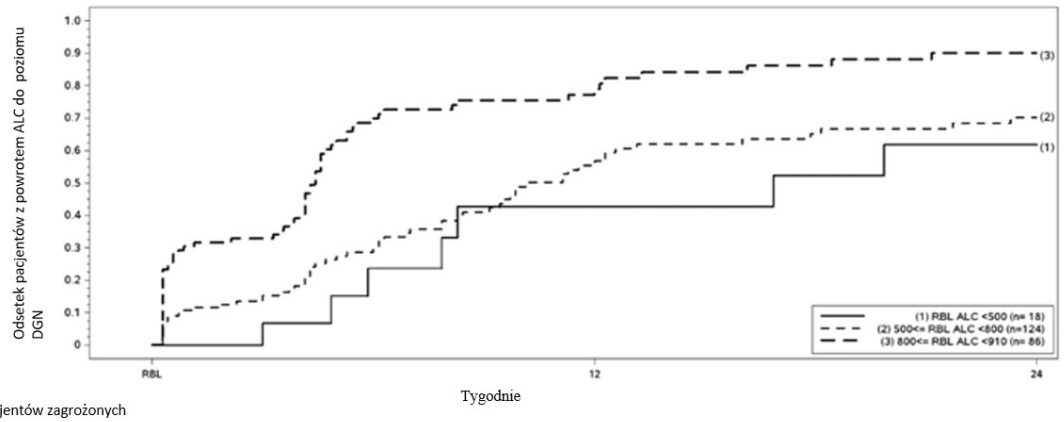
Mechanizm działania
Mechanizm działania leczniczego fumaranu dimetylu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 [*ang.* (*erythroid-derived 2)-like 2*]. Wykazano, że fumaran dimetylu zwiększa u pacjentów regulację genów ochrony antyoksydacyjnej zależnych od Nrf2 (takich jak np. dehydrogenaza NAD(P)H, chinon 1; [NQO1]).

Działanie farmakodynamiczne

*Działanie na układ odpornościowy*
W badaniach przedklinicznych i klinicznych wykazano właściwości przeciwzapalne i immunomodulacyjne fumaranu dimetylu. W modelach przedklinicznych fumaran dimetylu i fumaran monometylu, który jest głównym metabolitem fumaranu dimetylu, silnie hamowały aktywację komórek układu odpornościowego oraz wynikające z niej uwalnianie prozapalnych cytokin w odpowiedzi na bodźce zapalne. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z łuszczycą fumaran dimetylu wpływał na fenotypy limfocytów poprzez zmniejszanie produkcji profilu cytokin prozapalnych ($T_H1$, $T_H17$) oraz pobudzał produkcję komórek przeciwzapalnych ($T_H2$). Fumaran dimetylu wykazywał działanie lecznicze w wielorakich modelach uszkodzeń zapalnych i neurozapalnych.
W badaniach III fazy u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (DEFINE, CONFIRM oraz ENDORSE) po rozpoczęciu leczenia fumaranem dimetylu średnia liczba limfocytów zmniejszała się w ciągu pierwszego roku średnio o około 30% w stosunku do wartości wyjściowej, osiągając następnie plateau. W tych badaniach pacjentów, u których przerwano leczenie fumaranem dimetylu, gdy liczba limfocytów spadła poniżej DGN (910 komórek/$mm^3$), monitorowano pod kątem powrotu liczby limfocytów do DGN.

Rycina 1 przedstawia odsetek pacjentów, u których oszacowano metodą Kaplana-Meiera osiągnięcie DGN bez przedłużającej się ciężkiej limfopenii. Wartość wyjściową powrotu do normy (*ang. recovery baseline*, RBL) zdefiniowano jako ostatnią bezwzględną liczbę limfocytów (*ang. Absolute Lymphocyte Count,* ALC) w trakcie leczenia przed odstawieniem fumaranu dimetylu. Szacowany odsetek pacjentów, u których nastąpił powrót do wartości DGN (ALC $\geq 0{,}9 \times 10^9$/L) w tygodniu 12. i 24., z łagodną, umiarkowaną lub ciężką limfopenią w punkcie RBL, przedstawiony jest w tabeli 2, tabeli 3 i tabeli 4 z 95% punktowymi przedziałami ufności. Błąd standardowy estymatora Kaplana- Meiera w odniesieniu do funkcji przeżycia obliczano za pomocą wzoru Greenwoooda.

**Ryc. 1: Metoda Kaplana-Meiera; odsetek pacjentów, u których nastąpił powrót do wartości ≥910 komórek/mm$^3$ DGN wobec wartości w punkcie wyjściowym RBL**




Liczba pacjentów zagrożonych

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

**Tabela 2: 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/mm$^3$ w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią.

**Tabela 3: 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/mm$^3$ w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią.

**Tabela 4: 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/mm$^3$ w punkcie RBL, z wyłączeniem pacjentów z długotrwałą ciężką limfopenią.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono dwa dwuletnie randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo (DEFINE z udziałem 1234 pacjentów i CONFIRM z udziałem 1417 pacjentów) z RRMS. W badaniach nie uczestniczyli pacjenci z postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Skuteczność (patrz tabela 5 poniżej) i bezpieczeństwo 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 poprzedzającego włączenie do badania, lub u których badanie mózgu MRI wykonane w ciągu 6 tygodni poprzedzających randomizację, wykazało co najmniej jedną zmianę Gd+ (po wzmocnieniu gadolinem). Badanie CONFIRM prowadzono metodą zaślepionej próby (tj. badacz lub lekarz oceniający odpowiedź na badany lek też nie wie, który lek pacjent przyjmuje) z zastosowaniem leku porównawczego, octanu glatirameru.

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

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

W porównaniu do placebo u pacjentów leczonych fumaranem dimetylu uzyskano klinicznie znaczącą i statystycznie istotną redukcję względem: pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu DEFINE, czyli odsetka pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po 2 latach, oraz

pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu CONFIRM, czyli rocznego wskaźnika rzutów (nawrotów) (*ang. annualized relapse rate*, ARR) po 2 latach.

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

**Table 5 Skuteczność i bezpieczeństwo w badaniach kontrolowanych**

| | **(DEFINE)** | | **(CONFIRM)** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo** | **Fumaran dimetylu 240 mg dwa na dobę** | **Placebo** | **Fumaran dimetylu 240 mg dwa razy na dobę** | **Octan glatiramer u** |
| **Kliniczne punkty końcowe[a]** | | | | | |
| Liczba pacjentów | 408 | 410 | 363 | 359 | 350 |
| Roczny wskaźnik rzutów (nawrotów) | 0,364 | 0,172*** | 0,401 | 0,224*** | 0,286* |
| Częstość względna (95% CI–przedział ufności) | | 0,47 (0,37; 0,61) | | 0,56 (0,42; 0,74) | 0,71 (0,55; 0,93) |
| Odsetek nawrotów | 0,461 | 0,270*** | 0,410 | 0,291** | 0,321** |
| Ryzyko względne (95% CI–przedział ufności) | | 0,51 (0,40; 0,66) | | 0,66 (0,51; 0,86) | 0,71 (0,55; 0,92) |
| Odsetek przypadków 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności | 0,271 | 0,164** | 0,169 | 0,128[#] | 0,156[#] |
| Ryzyko względne (95% CI–przedział ufności) | | 0,62 (0,44; 0,87) | | 0,79 (0,52; 1,19) | 0,93 (0,63; 1,37) |
| Odsetek przypadków 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności | 0,169 | 0,128# | 0,125 | 0,078# | 0,108# |
| Ryzyko względne (95% CI–przedział ufności) | | 0,77 (0,52; 1,14) | | 0,62 (0,37; 1,03) | 0,87 (0,55; 1,38) |
| **Punkty końcowe MRI[b]** | | | | | |
| Liczba pacjentów | 165 | 152 | 144 | 147 | 161 |
| Średnia (mediana) liczba nowych lub na nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w ciągu 2 lat | 16,5 (7,0) | 3,2 (1,0)*** | 19,9 (11,0) | 5,7 (2,0)*** | 9,6 (3,0)*** |
| Średnia częstość zmian (95% CI–przedział ufności) | | 0,15 (0,10; 0,23) | | 0,29 (0,21; 0,41) | 0,46 (0,33; 0,63) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Średnia (mediana) liczba zmian Gd w ciągu 2 lat | 1,8 (0) | 0,1 (0)*** | 2,0 (0,0) | 0,5 (0,0)*** | 0,7 (0,0)** |
| Iloraz szans (95% CI–przedział ufności) | | 0,10 (0,05; 0,22) | | 0,26 (0,15; 0,46) | 0,39 (0,24; 0,65) |
| Średnia (mediana) liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych w ciągu 2 lat | 5,7 (2,0) | 2,0 (1,0)*** | 8,1 (4,0) | 3,8 (1,0)*** | 4,5 (2,0)** |
| Średnia częstość zmian (95% CI–przedział ufności) | | 0,28 (0,20; 0,39) | | 0,43 (0,30; 0,61) | 0,59 (0,42; 0,82) |

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

Do otwartego niekontrolowanego 8-letniego badania kontynuacyjnego (ENDORSE) włączono 1736 kwalifikujących się pacjentów z RRMS, którzy uczestniczyli w badaniach podstawowych (DEFINE i CONFIRM). Pierwszorzędowym celem badania była ocena długoterminowego bezpieczeństwa produktu JAXTERAN 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 fumaranu dimetylem 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 fumaranem dimetylu w dawce 240 mg dwa razy na dobę nie miała nawrotu choroby. W przypadku 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. W przypadku 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 fumaranem dimetylu odsetek przypadków potwierdzonej progresji niepełnosprawności był stały i niski, z niewielkim wzrostem średnich wyników w skali EDSS w całej populacji badania ENDORSE. Wyniki badania MRI (do 6. roku, obejmujące 752 pacjentów, którzy zostali wcześniej, w ramach badań DEFINE i CONFIRM, uwzględnieni w kohorcie, w której wykonywano badanie MRI) wykazały, że większość pacjentów (około 90%) nie miała zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu. W ciągu 6 lat skorygowana średnia liczba nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych i nowych zmian w obrazach T1-zależnych pozostawała niska.

*Skuteczność u pacjentów z silnie aktywną chorobą*:
W badaniach DEFINE i CONFIRM w podgrupie pacjentów z silnie aktywną chorobą obserwowano utrzymujące się działanie lecznicze 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 z brakiem 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 niezmienioną lub większą częstością rzutów w poprzednim roku w porównaniu do wcześniejszych 2 lat (n=177 w badaniu DEFINE; n=141 w badaniu CONFIRM).

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Pokarm nie wpływa w klinicznie istotnym stopniu na ekspozycję na fumaran dimetylu. Niemniej jednak ten produkt leczniczy 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 fumaranu dimetylu waha się pomiędzy 60 L a 90 L. U ludzi wiązanie fumaranu monometylu z białkami osocza na ogół waha się w przedziale od 27% do 40%.

Metabolizm
W organizmie ludzkim fumaran dimetylu jest w znacznym stopniu metabolizowany i mniej niż 0,1% dawki wydalana jest z moczem w postaci niezmienionej, jako fumaran dimetylu. Jest on wstępnie metabolizowany przez esterazy, obecne w całym przewodzie pokarmowym, krwi i tkankach, a następnie przedostaje się do krążenia układowego. Dalszy metabolizm odbywa się za pośrednictwem cyklu kwasów trikarboksylowych, bez udziału układu cytochromu P450 (CYP). W badaniu oceniającym pojedynczą dawkę 240 mg fumaranu dimetylu znakowanego węglem $C^{14}$ jako główny metabolit w ludzkim osoczu zidentyfikowano glukozę. Do innych krążących metabolitów należały kwas fumarowy, kwas cytrynowy i fumaran monometylu. 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 fumaranu dimetylu, 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 fumaranu monometylu w fazie eliminacji jest krótki (około 1 godziny) i po 24 godzinach w organizmie większości osób nie ma już pozostałości fumaranu monometylu. Po podawaniu wielokrotnych dawek fumaranu dimetylu w ramach schematu dawkowania nie następuje akumulacja leku macierzystego ani też fumaranu monometylu.

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

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

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

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

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

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

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Działanie rakotwórcze
Badania rakotwórczości fumaranu dimetylu prowadzono na myszach i szczurach przez okres do dwóch lat. Fumaran dimetylu podawano myszom w doustnych dawkach 25, 75, 200 i 400 mg/kg m.c./dobę oraz szczurom w dawkach 25, 50, 100 i 150 mg/kg m.c./dobę.
U myszy częstość występowania raka komórek kanalikowych nerek zwiększała się po dawce 75 mg/kg m.c./dobę, przy ekspozycji (AUC) odpowiadającej zalecanej dawce u ludzi. U szczurów częstość występowania raka komórek kanalikowych nerek i gruczolaków jąder z komórek Leydiga zwiększała się po dawce 100 mg/kg m.c./dobę – ekspozycji około 2 razy większej niż po zalecanej dawce u ludzi. Znaczenie wyników tych badań dla ryzyka u ludzi nie jest znane.

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

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

Zmiany w nerkach obserwowano po wielokrotnym doustnym podawaniu fumaranu dimetylu u myszy, szczurów, psów i małp. Regenerację nabłonka kanalików nerkowych, sugerującą uszkodzenie, obserwowano u wszystkich gatunków. Rozrost kanalików nerkowych obserwowano u szczurów, którym produkt ten podawano przez całe życie (badanie dwuletnie). U psów, które przez 11 miesięcy otrzymywały codziennie doustną dawkę fumaranu dimetylu, wyliczona graniczna

dawka, przy której stwierdzano zanik kory, była trzykrotnie większa niż dawka zalecana (w oparciu o AUC). U małp, które przez 12 miesięcy otrzymywały codziennie doustną dawkę fumaranu dimetylu, zaobserwowano martwicę pojedynczych komórek przy dawkach dwukrotnie większych niż dawka zalecana (w oparciu o AUC). Włóknienie śródmiąższowe i zanik kory obserwowano przy dawce sześciokrotnie większej niż dawka zalecana (w oparciu o AUC). Znaczenie wyników tych badań dla ryzyka u ludzi nie jest znane.

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

Zmiany zaobserwowane w przedżołądku myszy i szczurów w ramach badań trwających przez 3 miesiące i dłuższych obejmowały rozrost komórek płaskonabłonkowych (hiperplazję) i znaczne zgrubienie warstwy rogowej (hiperkeratozę); stany zapalne oraz występowanie brodawczaka płaskonabłonkowego i raka. U ludzi nie występuje odpowiednik przedżołądka gryzoni.

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

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

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

Doustne podawanie fumaranu dimetylu w dawkach 25, 100 i 250 mg/kg m.c./dobę samicom szczura w trakcie ciąży i laktacji prowadziło do obniżenia masy ciała u potomstwa w pokoleniu F1 oraz opóźnienia dojrzałości płciowej u samców pokolenia F1 po dawkach11-krotnie wyższych od dawki zalecanej na podstawie AUC. Nie wykazano wpływu na płodność potomstwa w pokoleniu F1. Niższą masę ciała potomstwa uważano za efekt wtórny w stosunku do toksycznego działania na matkę.

Dwa badania toksyczności u młodych szczurów, którym codziennie podawano doustnie fumaran dimetylu od 28. do 90-93. dnia po urodzeniu (co u ludzi odpowiada wiekowi około 3 lat i powyżej) wykazały podobną toksyczność wobec narządu docelowego (w nerkach i przedżołądku), jak u

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki (minitabletki dojelitowe)

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Talk
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian
Trietylu cytrynian
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna

Osłonka kapsułki

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

Nadruk kapsułki (czarny tusz)

Szelak
Potasu wodorotlenek
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Amonu wodorotlenek stężony

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać blistry w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z zakrętką z PP/HDPE z uszczelką i środkiem pochłaniającym wilgoć w postaci żelu krzemionkowego zawierająca 100 kapsułek dojelitowych twardych.

Blistry z OPA/Aluminium/PVC//Aluminium lub blistry jednodawkowe z OPA/Aluminium/PVC//Aluminium.

JAXTERAN 120 mg, kapsułki dojelitowe, twarde
Wielkości opakowań:
14 kapsułek dojelitowych (blistry)
14 x 1 kapsułka dojelitowa (blistry perforowane jednodawkowe)
100 kapsułek dojelitowych (butelka)

JAXTERAN 240 mg, kapsułki dojelitowe, twarde
Wielkości opakowań:
56 kapsułek dojelitowych (blistry)
56 x 1 kapsułka dojelitowa (blistry perforowane jednodawkowe)
168 kapsułek dojelitowych (blistry)
168 x 1 kapsułka dojelitowa (blistry perforowane jednodawkowe)
100 kapsułek dojelitowych (butelka)

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

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

JAXTERAN 120 mg, pozwolenie nr:
JAXTERAN 240 mg, pozwolenie nr:

## 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