

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Jaxteran 120 mg tvrde želučanootporne kapsule

Jaxteran 240 mg tvrde želučanootporne kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jaxteran 120 mg tvrde želučanootporne kapsule

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata.

Jaxteran 240 mg tvrde želučanootporne kapsule

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 240 mg dimetilfumarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda želučanootporna kapsula (želučanootporna kapsula)

Jaxteran 120 mg tvrde želučanootporne kapsule

Zelena kapica i bijelo tijelo, ovojnica kapsule 21,4 mm, s otisnutom oznakom „DMF 120“ u crnoj tinti na tijelu, koja sadrži bijele do bjelkaste minitablete.

Jaxteran 240 mg tvrde želučanootporne kapsule

Zelena kapica i zeleno tijelo, ovojnica kapsule 23,2 mm, s otisnutom oznakom „DMF 240“ u crnoj tinti na tijelu, koje sadrže bijele do bjelkaste minitablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Jaxteran je indiciran za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 13 i više godina s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS).

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Doziranje

Početna doza je 120 mg dvaput na dan. Nakon 7 dana, dozu je potrebno povisiti na preporučenu dozu održavanja od 240 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.4).

Ako bolesnik propusti dozu, ne smije uzeti dvostruku dozu. Bolesnik smije uzeti propuštenu dozu samo ako je između doza proteklo 4 sata. U suprotnom, bolesnik treba pričekati vrijeme kada prema rasporedu uzima sljedeću dozu.

Privremeno smanjenje doze na 120 mg dvaput na dan može smanjiti pojavu navala crvenila i nuspojave probavnog sustava. Unutar mjesec dana mora se nastaviti s preporučenom dozom održavanja od 240 mg dvaput na dan.

Jaxteran treba uzeti s hranom (vidjeti dio 5.2). Uzimanje ovog lijeka s hranom može poboljšati podnošljivost u bolesnika koji imaju navale crvenila ili nuspojave probavnog sustava (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

Posebne populacije

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima s dimetilfumaratom izloženost bolesnika u dobi od 55 godina i više bila je ograničena i nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 godina i više kako bi se utvrdilo reagiraju li oni drugačije od mlađih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Prema načinu djelovanja djelatne tvari nema teorijskih razloga za prilagodbu doze u starijih osoba.

Oštećenje bubrega i jetre

Dimetilfumarat nije ispitan u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre. Na temelju kliničkih farmakoloških ispitivanja, nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez u liječenju bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Doziranje je jednako u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 13 i više godina.

Za djecu u dobi između 10 i 12 godina dostupni su ograničeni podaci. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Sigurnost i djelotvornost dimetilfumarata u djece mlađe od 10 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Jaxteran je namijenjen za peroralnu primjenu.

Kapsule se moraju progutati cijele. Kapsulu ili njezin sadržaj ne smije se zdrobiti, razdijeliti, otopiti, sisati ili žvakati, jer acidorezistentna ovojnica minitableta sprječava iritirajući učinak na probavni sustav.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Suspektna ili potvrđena progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvni/laboratorijski testovi

Funkcija bubrega

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih dimetilfumaratom primijećene su promjene u laboratorijskim testovima bubrega (vidjeti dio 4.8). Nisu poznate kliničke implikacije tih promjena. Preporučene su procjene bubrežne funkcije (npr. kreatinin, ureja u krvi i pretraga urina) prije početka liječenja, nakon 3 i 6 mjeseci liječenja, zatim svakih 6 do 12 mjeseci te kako je klinički indicirano.

Funkcija jetre

Liječenje dimetilfumaratom može za posljedicu imati oštećenje jetre izazvano lijekom, uključujući povišenje jetrenih enzima (≥ 3 puta iznad gornje granice normale (GGN)) i povišenje razina ukupnog bilirubina (≥ 2 GGN). Te promjene mogu nastupiti nakon nekoliko dana, nekoliko tjedana ili nakon duljeg vremena. Nestanak nuspojava opažen je nakon prekida liječenja. Prije započinjanja liječenja te tijekom liječenja preporučuju se procjene aminotransferaza u serumu (npr. alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST)) i razine ukupnog bilirubina kako je klinički indicirano.

Limfociti

Bolesnici liječeni dimetilfumaratom mogu razviti limfopeniju (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja dimetilfumaratom mora se provesti kompletna krvna slika, uključujući limfocite.

Ako se utvrdi da je broj limfocita ispod normalnog raspona, treba se obaviti temeljita procjena mogućih uzroka prije početka liječenja. Dimetilfumarat nije ispitivan u bolesnika s već postojećim niskim brojem limfocita pa je potreban oprez pri liječenju takvih bolesnika. Liječenje se ne smije počinjati u bolesnika s teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/l$).

Nakon početka terapije, kompletna krvna slika, uključujući limfocite, mora se provesti svaka 3 mjeseca.

Zbog povećanog rizika od PML-a u bolesnika s limfopenijom, preporučuju se sljedeće dodatne mjere opreza:

- Liječenje je potrebno prekinuti u bolesnika s dugotrajnom teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/l$) koja traje dulje od 6 mjeseci.
- U bolesnika s trajnim umjerenim smanjenjima apsolutnog broja limfocita $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$ dulje od 6 mjeseci potrebno je ponovno procijeniti omjer koristi i rizika liječenja dimetilfumaratom.
- U bolesnika s brojem limfocita nižim od donje granice normalnih vrijednosti definirane referentnim rasponom lokalnog laboratorija preporučuje se redovito praćenje apsolutnog broja limfocita. Treba razmotriti dodatne čimbenike koji bi mogli dodatno povećati pojedinačni rizik od PML-a (vidjeti dio o PML-u u nastavku).

Broj limfocita treba pratiti do oporavka (vidjeti dio 5.1). Nakon oporavka i u nedostatku zamjenskih opcija liječenja, odluku o tome da li ponovno započeti liječenje dimetilfumaratom nakon prekida terapije treba temeljiti na kliničkoj procjeni.

Snimanje magnetskom rezonancijom (MR)

Prije početka liječenja dimetilfumaratom, treba biti na raspolaganju početni MR nalaz (napravljen obično unutar 3 mjeseca), kao referentni nalaz. Potrebu za daljnjim pregledima MR-om treba uzeti u obzir u skladu s nacionalnim i lokalnim preporukama. Snimanje MR-om može se smatrati dijelom pojačanog praćenja u bolesnika za koje se smatra da imaju povećan rizik od PML-a. U slučaju kliničke sumnje na PML, treba odmah provesti snimanje MR-om u dijagnostičke svrhe.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

U bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom zabilježen je PML (vidjeti dio 4.8). PML je oportunistička infekcija koju uzrokuje virus John Cunningham (JCV), koja može biti smrtonosna ili imati za posljedicu tešku onesposobljenost.

Do slučajeva PML-a došlo je kod primjene dimetilfumarata i drugih lijekova koji sadrže fumarate u prisutnosti limfopenije (broj limfocita manji od donje granice normalnih vrijednosti). Čini se da dugotrajna umjerenost do teška limfopenija povećava rizik od PML-a uz dimetilfumarat, ali rizik se ne može isključiti ni u bolesnika s blagom limfopenijom.

Dodatni čimbenici koji bi mogli pridonijeti povećanju rizika od PML-a u stanju limfopenije su:

- trajanje terapije dimetilfumaratom. Slučajevi PML-a pojavili su se približno nakon 1 do 5 godina liječenja, iako točna poveznica s trajanjem liječenja nije poznata
- značajna smanjenja broja T stanica CD4+ i posebice CD8+ koje su važne za imunološku obranu (vidjeti dio 4.8)
- prethodne imunosupresivne ili imunomodulirajuće terapije (vidjeti dio u nastavku)

Liječnici moraju procijeniti stanje bolesnika da bi odredili upućuju li simptomi na neurološku disfunkciju i, ako upućuju, jesu li ti simptomi tipični za multiplu sklerozu ili možda upućuju na PML.

Na prvi znak ili simptom koji upućuje na PML potrebno je prekinuti liječenje dimetilfumaratom i izvesti odgovarajuće dijagnostičke procjene, uključujući utvrđivanje prisutnosti DNA-a JCV-a u cerebrospinalnoj tekućini metodom kvantitativne lančane reakcije polimeraze (PCR). Simptomi PML-a mogu biti slični onima kod relapsa MS-a. Tipični simptomi povezani s PML-om su raznovrsni, razvijaju se danima do tjednima, a uključuju progresivnu slabost na jednoj strani tijela ili nespretnost udova, smetnje vida i promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji što dovodi do smetenosti i promjene osobnosti. Liječnici moraju obratiti posebnu pozornost na simptome koji upućuju na PML, a koje bolesnik možda neće primijetiti. Također, bolesnicima je potrebno savjetovati da partnera ili njegovateljca informiraju o svom liječenju jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

PML se može pojaviti samo u prisutnosti infekcije JCV-om. Potrebno je uzeti u obzir da utjecaj limfopenije na točnost testiranja na anti-JCV antitijela u serumu nije ispitan u bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom. Potrebno je imati na umu i da negativan test na anti-JCV antitijela (uz normalan broj limfocita) ne isključuje mogućnost naknadne infekcije JCV-om.

Ako se u bolesnika razvije PML, potrebno je trajno prekinuti liječenje dimetilfumaratom.

Prethodne imunosupresivne ili imunomodulirajuće terapije

Nema provedenih ispitivanja ocjene djelotvornosti i sigurnosti dimetilfumarata prilikom prelaska bolesnika s druge terapije koja modificira tijek bolesti na dimetilfumarat. Prethodna imunosupresivna terapija može pridonijeti razvoju PML-a u bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom.

Slučajevi PML-a zabilježeni su u bolesnika koji su prethodno liječeni natalizumabom, za koji je PML utvrđeni rizik. Liječnici moraju imati na umu da slučajevi PML-a do kojih je došlo nakon nedavnog prekida liječenja natalizumabom možda ne uključuju limfopeniju.

Također, do većine potvrđenih slučajeva PML-a povezanih s dimetilfumaratom došlo je u bolesnika koji su prethodno primali imunomodulatornu terapiju.

Kod prelaska bolesnika s druge terapije koja modificira tijek bolesti na dimetilfumarat, treba uzeti u obzir poluvijek i način djelovanja druge terapije kako bi se izbjegao aditivni imunološki učinak uz istodobno smanjenje rizika od reaktivacije MS-a. Preporučuje se provesti kompletnu krvnu sliku prije početka primjene dimetilfumarata i redovito tijekom liječenja (vidjeti Krvni/laboratorijski testovi u tekstu iznad).

Teško oštećenje bubrega ili jetre

Dimetilfumarat nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili jetre pa je potreban oprez pri liječenju takvih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Teška aktivna bolest probavnog sustava

Dimetilfumarat nije ispitan u bolesnika s teškom aktivnom bolešću probavnog sustava pa je potreban oprez pri liječenju takvih bolesnika.

Navala crvenila

U kliničkim ispitivanjima kod 34% bolesnika liječenih dimetilfumaratom pojavila se navala crvenila. U većine bolesnika kod kojih se pojavila navala crvenila, ona je bila blaga ili umjerena. Podaci iz ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima ukazuju na to da je navala crvenila povezana s dimetilfumaratom najvjerojatnije posredovana prostaglandinima. Kratka kura liječenja dozom od 75 mg acetilsalicilatne kiseline bez želučanootporne ovojnice može imati povoljan učinak u bolesnika s nepodnošljivim navalama crvenila (vidjeti dio 4.5). U dva ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima smanjila se pojava i težina navale crvenila u razdoblju doziranja.

U kliničkim ispitivanjima 3 od ukupno 2560 bolesnika liječenih dimetilfumaratom imala su ozbiljne simptome navale crvenila, koje su vjerojatno bile reakcije preosjetljivosti ili anafilaktoidne reakcije. Navedene nuspojave nisu bile opasne po život, ali je zbog njih bila potrebna hospitalizacija. Propisivači i bolesnici trebaju obratiti pozornost na tu mogućnost u slučaju pojave teških reakcija navala crvenila (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 4.8).

Anafilaktičke reakcije

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi anafilaksije/anafilaktoidne reakcije nakon primjene dimetilfumarata (vidjeti dio 4.8). Simptomi mogu uključivati dispneju, hipoksiju, hipotenziju, angioedem, osip ili urtikariju. Mehanizam kojim dimetilfumarat izaziva anafilaksiju nije poznat. Te reakcije uglavnom nastaju nakon prve doze, ali se također mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja te biti ozbiljne i opasne po život. Bolesnicima se mora savjetovati da prekinu uzimati dimetilfumaratai potraže hitnu medicinsku pomoć ako osjete znakove ili simptome anafilaksije. Ne smije se ponovno započeti s liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 incidencija infekcija (60% naspram 58%) i ozbiljnih infekcija (2% naspram 2%) bila je slična u bolesnika liječenih dimetilfumaratom ili placebom. Međutim, zbog imunomodulatornih svojstava dimetilfumarata (vidjeti dio 5.1), ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja dimetilfumaratom i ponovno procijeniti omjer koristi i rizika prije ponovnog uvođenja terapije. Bolesnicima koji primaju dimetilfumarat treba savjetovati da simptome infekcije prijave liječniku. Bolesnici s ozbiljnim infekcijama ne smiju započeti liječenje dimetilfumaratom sve dok infekcija ili infekcije ne budu izliječene.

Nije bilo povećane incidencije ozbiljnih infekcija opaženih u bolesnika s brojem limfocita $< 0,8 \times 10^9/l$ ili $< 0,5 \times 10^9/l$ (vidjeti dio 4.8). Ako se terapija nastavlja u prisutnosti umjerene do teške produljene limfopenije, ne može se isključiti rizik od oportunističke infekcije, uključujući PML (vidjeti dio 4.4, pododjeljak PML).

Herpes zoster infekcije

Tijekom primjene dimetilfumarata zabilježeni su slučajevi herpes zoster (vidjeti dio 4.8). Većina slučajeva nije bila ozbiljne prirode, ali prijavljeni su i ozbiljni slučajevi, uključujući diseminirani oblik herpes zoster, očni herpes zoster, ušni herpes zoster, herpes zoster infekciju neurološkog sustava, meningoencefalitis uzrokovan herpes zosterom te meningomijelitis uzrokovan herpes zosterom. Ove se nuspojave mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja.

Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma herpes zoster, osobito ako je istodobno prisutna i limfocitopenija. U slučaju pojave herpes zoster, potrebno je primijeniti odgovarajuće liječenje. U bolesnika s ozbiljnim herpes zoster infekcijama potrebno je razmotriti prekid liječenja dok se infekcija ne razriješi (vidjeti dio 4.8).

Početak liječenja

Liječenje treba započeti postupno kako bi se smanjila učestalost navale crvenila i gastrointestinalnih nuspojava (vidjeti dio 4.2).

Fanconijev sindrom

Prijavljeni su slučajevi Fanconijeva sindroma povezani s primjenom lijeka koji sadrži dimetilfumarat u kombinaciji s drugim esterima fumaratne kiseline. Rano dijagnosticiranje Fanconijeva sindroma i prekid liječenja dimetilfumaratom važni su za sprječavanje nastanka oštećenja bubrega i osteomalacije, jer je ovaj sindrom obično reverzibilan. Njegovi najvažniji znakovi su: proteinurija, glikozurija (uz normalne razine šećera u krvi), hiperaminoacidurija i fosfaturija (moguće prisutna

istodobno s hipofosfatemijom). Progresija može uključivati simptome kao što su poliurija, polidipsija i slabost proksimalnih mišića. U rijetkim slučajevima može se pojaviti hipofosfatemična osteomalacija s nelokaliziranim koštanim bolovima, povišenom razinom alkalne fosfataze u serumu i stres frakturama. Važno je imati na umu da se Fanconijev sindrom može pojaviti i bez povišenih razina kreatinina ili smanjene brzine glomerularne filtracije. U slučaju pojave nejasnih simptoma, potrebno je uzeti u obzir Fanconijev sindrom te provesti odgovarajuće pretrage.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antineoplastične, imunosupresivne ili kortikosteroidne terapije

Dimetilfumarat nije ispitivan u kombinaciji s antineoplastičnim ili imunosupresivnim terapijama pa je stoga potreban oprez tijekom istodobne primjene. U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, istodobno liječenje relapsa kratkotrajnom intravenskom primjenom kortikosteroida nije bilo povezano s klinički relevantnim porastom infekcije.

Cjepiva

Tijekom terapije dimetilfumaratom mogu se razmotriti istodobna cijepljenja neživim cjepivima prema nacionalnom programu cijepljenja. U kliničkom ispitivanju koje je uključilo 71 bolesnika s RRMS-om, bolesnici koji su primali dimetilfumarat u dozi od 240 mg dvaput dnevno najmanje 6 mjeseci (n=38) ili nepegilirani interferon najmanje 3 mjeseca (n=33) razvili su usporediv imunološki odgovor (definiran kao povećanje titra poslije cijepljenja za ≥ 2 puta u odnosu na onaj prije cijepljenja) na toksoid tetanusa (anamnestički antigen) i polisaharidno konjugirano cjepivo protiv meningokoka grupe C (novi antigen), dok je imunološki odgovor na različite serotipove nekonjugiranog 23-valentnog polisaharidnog cjepiva protiv pneumokoka (antigen neovisan o T-stanicama) varirao u obje terapijske skupine. Pozitivan imunski odgovor definiran kao povećanje titra protutijela za ≥ 4 puta na ta tri cjepiva postigao je manji broj bolesnika u obje terapijske skupine. Zabilježen je nešto veći broj bolesnika s odgovorom na toksoid tetanusa i pneumokokni polisaharid serotipa 3 u skupini koja je primala nepegilirani interferon.

Nema kliničkih podataka o djelotvornosti i sigurnosti živih oslabljenih cjepiva u bolesnika koji uzimaju dimetilfumarat. Živa cjepiva mogu predstavljati povećan rizik od kliničke infekcije i ne smiju se dati bolesnicima liječenim dimetilfumaratom, osim u iznimnim slučajevima, kada se smatra da je ovaj potencijalni rizik manji od rizika za pojedinca ako ga se ne cijepi.

Ostali derivati fumaratne kiseline

Tijekom liječenja dimetilfumaratom treba izbjegavati istodobnu uporabu drugih derivata fumaratne kiseline (topikalnu ili sistemsku).

Kod ljudi, esteraze ekstenzivno metaboliziraju dimetilfumarat prije nego što dođe u sistemsku cirkulaciju, a daljnji metabolizam se odvija kroz ciklus trikarboksilatne kiseline, bez posredovanja sustava citokroma P450 (CYP). Nisu identificirane potencijalne opasnosti od interakcija u *in vitro* ispitivanjima inhibicije i indukcije CYP-a, ispitivanju p-glikoproteina ili ispitivanjima vezanja dimetilfumarata i monometilfumarata (primarni metabolit dimetilfumarata) na proteine.

Učinci drugih lijekova na dimetilfumarat

Uobičajeno korišteni lijekovi u bolesnika s multiplom sklerozom, intramuskularni interferon beta-1a i glatirameracetat, klinički su ispitani na potencijalne interakcije s dimetilfumaratom i pokazalo se da nisu promijenili farmakokinetički profil dimetilfumarata.

Dokazi iz ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima ukazuju na to da je navala crvenila povezana s dimetilfumaratom najvjerojatnije posredovana prostaglandinima. U dvama ispitivanjima sa zdravim dobrovoljcima, primjena 325 mg (ili ekvivalenta) acetilsalicilatne kiseline bez želučanootporne ovojnice, 30 minuta prije primjene dimetilfumarata, kroz 4 dana odnosno kroz 4 tjedna doziranja, nije promijenila farmakokinetički profil dimetilfumarata. U bolesnika s RRMS-om potrebno je razmotriti moguće rizike povezane s terapijom acetilsalicilatnom kiselinom prije nego što se ona primijeni

istodobno s dimetilfumaratom. Dugotrajna (> 4 tjedna) neprekidna upotreba acetilsalicilatne kiseline nije ispitana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Istodobna terapija s nefrotoksičnim lijekovima (kao što su aminoglikozidi, diuretici, nesteroidni protuupalni lijekovi ili litij) može povećati mogućnost bubrenih nuspojava (npr. proteinurije, vidjeti dio 4.8) u bolesnika koji uzimaju dimetilfumarat (vidjeti dio 4.4 Krvni/laboratorijski testovi).

Konzumiranje umjerenih količina alkohola nije imalo utjecaja na izloženost dimetilfumaratu i nije bilo povezano s povećanjem nuspojava. Potrebno je izbjegavati konzumiranje velikih količina jakih alkoholnih pića (više od 30% alkohola po volumenu) unutar jednog sata od uzimanja Jaxterana, jer alkohol može dovesti do povećane učestalosti gastrointestinalnih nuspojava.

In vitro ispitivanja indukcije CYP-a nisu pokazala interakciju između dimetilfumarata i oralnih kontraceptiva. U jednom *in vivo* ispitivanju istodobna primjena dimetilfumarata s kombiniranim oralnim kontraceptivima (norgestimat i etinilestradiol) nije značajno promijenila izloženost oralnim kontraceptivima. Iako nisu provedena ispitivanja interakcija s oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, učinak dimetilfumarata na izloženost tim kontraceptivima se ne očekuje.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Određena količina podataka u trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoća) dostupna je iz registra trudnoća i spontanijih prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Registar trudnoća za dimetilfumarat sadrži prospektivno prikupljene podatke o 289 ishoda trudnoća u bolesnica s MS-om koje su bile izložene dimetilfumaratu. Medijan trajanja izloženosti dimetilfumaratu iznosio je 4,6 tjedana gestacije uz ograničenu izloženost nakon šestog tjedna gestacije (44 ishoda trudnoća). Izloženost dimetilfumaratu tijekom tako rane trudnoće ukazuje da dimetilfumarat ne uzrokuje malformacije ili da nema fetoneonatalni toksični učinak u usporedbi s općom populacijom. Nije poznat rizik dugotrajnije izloženosti dimetilfumaratu ili izloženosti u kasnijim fazama trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu dimetilfumarata tijekom trudnoće.

Dimetilfumarat se smije primijeniti za vrijeme trudnoće samo ako je potreba jasna i ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se dimetilfumarat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili terapiju dimetilfumaratom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku dimetilfumarata na plodnost u ljudi. Podaci iz nekliničkih ispitivanja ne upućuju na to da bi dimetilfumarat bio povezan s povećanim rizikom od smanjenja plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dimetilfumarat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave navala crvenila (35%) i gastrointestinalne smetnje (npr. proljev (14%), mučnina (12%), bol u abdomenu (10%), bol u gornjem dijelu abdomena (10%)). Navala crvenila i

gastrointestinalne smetnje imaju tendenciju da se jave rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu), a bolesnici kod kojih se pojave navala crvenila i gastrointestinalne smetnje mogu ih i dalje povremeno imati tijekom cijelog liječenja dimetilfumaratom. Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do prekida liječenja su navala crvenila (3%) i gastrointestinalne smetnje (4%).

U placebom kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3, ukupno 2513 bolesnika uzimalo je dimetilfumarat tijekom razdoblja do 12 godina, s ukupnom izloženosti koja je ekvivalentna 11 318 bolesnik–godina. Ukupno je 1169 bolesnika uzimalo dimetilfumarat najmanje 5 godina, dok je 426 bolesnika uzimalo dimetilfumarat najmanje 10 godina. Iskustvo u nekontroliranim kliničkim ispitivanjima sukladno je iskustvu dobivenom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave dobivene iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i spontanijih prijava navedene su u tablici u nastavku.

Nuspojave su prikazane kao preporučeni MedDRA termini prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Incidencija nuspojava je izražena prema sljedećim kategorijama:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $<1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $<1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

MedDra klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	Gastroenteritis	Često
	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	Nepoznato
	Herpes zoster	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Limfopenija	Često
	Leukopenija	Često
	Trombocitopenija	Manje često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Manje često
	Anafilaksija	Nepoznato
	Dispneja	Nepoznato
	Hipoksija	Nepoznato
	Hipotenzija	Nepoznato
	Angioedem	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Osjećaj žarenja	Često
Krvožilni poremećaji	Navala crvenila	Vrlo često
	Navala vrućine	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Rinoreja	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Vrlo često
	Mučnina	Vrlo često
	Bol u gornjem dijelu abdomena	Vrlo često
	Bol u abdomenu	Vrlo često
	Povraćanje	Često
	Dispepsija	Često
	Gastritis	Često
	Poremećaji probavnog sustava	Često
Poremećaji jetre i žuči	Povišena aspartat	Često

MedDra klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
	aminotransferaza	
	Povišena alanin aminotransferaza	Često
	Oštećenje jetre izazvano lijekom	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često
	Osip	Često
	Eritem	Često
	Alopecija	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Proteinurija	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Osjećaj vrućine	Često
Pretrage	Ketoni mjereni u mokraći	Vrlo često
	Prisustvo albumina u mokraći	Često
	Snižen broj bijelih krvnih stanica	Često

Opis izdvojenih nuspojava

Navala crvenila

U placebom kontroliranim ispitivanjima, incidencija navale crvenila (34% u odnosu na 4%) odnosno navale vrućine (7% u odnosu na 2%) bila je povećana u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u usporedbi s placebom. Navala crvenila je obično opisana kao navala crvenila ili navala vrućine, ali može uključiti druge promjene (npr. toplinu, crvenilo, svrbež i osjećaj žarenja). Pojave navala crvenila uglavnom se jave rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu). U bolesnika kod kojih se javi navala crvenila, to se može isprekidano ponavljati tijekom liječenja dimetilfumaratom. U većine takvih bolesnika, pojave navale crvenila su bile blage ili umjerene. Sveukupno 3% bolesnika liječenih dimetilfumaratom je prekinulo liječenje zbog navale crvenila. Incidencija ozbiljne navale crvenila, koje se može karakterizirati kao generalizirani eritem, osip i/ili pruritus, javila se u manje od 1% bolesnika liječenih dimetilfumaratom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Gastrointestinalne nuspojave

Incidencija gastrointestinalnih smetnji (npr. proljev [14% u odnosu na 10%], mučnina [12% u odnosu na 9%], bol u gornjem dijelu abdomena [10% u odnosu na 6%], bol u abdomenu [9% u odnosu na 4%], povraćanje [8% u odnosu na 5%] i dispepsija [5% u odnosu na 3%]) povećana je u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo. Gastrointestinalne nuspojave imaju tendenciju pojave rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu) i u bolesnika s gastrointestinalnim smetnjama, te su se smetnje ponekad isprekidano ponavljale i tijekom daljnjeg liječenja dimetilfumaratom. U većine bolesnika kod kojih su se javile gastrointestinalne nuspojave, one su bile blage ili umjerene. Četiri posto (4%) bolesnika liječenih dimetilfumaratom prekinulo je liječenje zbog gastrointestinalnih smetnji. Incidencija ozbiljnih gastrointestinalnih smetnji, uključujući gastroenteritis i gastritis, primijećena je u 1% bolesnika liječenih dimetilfumaratom (vidjeti dio 4.2).

Funkcija jetre

Na temelju podataka iz placebom kontroliranih ispitivanja, većina bolesnika s povišenim jetrenim transaminazama imala je razine < 3 puta GGN. Povećana incidencija povišenja razina jetrenih transaminaza u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo primijećena je uglavnom tijekom prvih 6 mjeseci liječenja. Povišenje razina alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze ≥ 3 puta GGN, primijećeno je kod 5% odnosno 2% bolesnika koji su dobivali placebo te 6% i 2% bolesnika liječenih dimetilfumaratom. Prekid liječenja zbog povišenih razina jetrenih transaminaza bio je < 1% i sličan u bolesnika liječenih dimetilfumaratom ili placebom. U

placebom kontroliranim ispitivanjima nisu opažena povišenja transaminaza ≥ 3 puta GGN s istodobno povišenim razinama ukupnog bilirubina > 2 puta GGN.

Povišenje jetrenih enzima i slučajevi oštećenja jetre izazvanog lijekom (povišenja transaminaza ≥ 3 puta GGN uz istodobna povišenja ukupnog bilirubina > 2 puta GGN) prijavljeni su kod primjene dimetilfumarata nakon stavljanja lijeka u promet, a nestali su s prestankom liječenja.

Limfopenija

Većina je bolesnika u placebom kontroliranim ispitivanjima ($> 98\%$) imala normalan broj limfocita prije početka liječenja. Nakon liječenja dimetilfumaratom, srednja vrijednost broja limfocita smanjivala se tijekom prve godine, nakon čega je uslijedio plato. U prosjeku, broj limfocita se smanjio otprilike za 30% od početne vrijednosti. Srednja vrijednost i medijan broja limfocita ostali su u granicama normalnih vrijednosti. Vrijednosti broja limfocita $< 0,5 \times 10^9/l$ opažene su u $< 1\%$ bolesnika koji su uzimali placebo i u 6% bolesnika liječenih dimetilfumaratom. Broj limfocita $< 0,2 \times 10^9/l$ opažen je kod 1 bolesnika liječenog dimetilfumaratom i kod niti jednog bolesnika koji je uzimao placebo.

U kliničkim ispitivanjima (kontroliranim i nekontroliranim) 41% bolesnika liječenih dimetilfumaratom imalo je limfopeniju (definiranu u tim ispitivanjima kao $< 0,91 \times 10^9/l$). Blaga limfopenija (broj limfocita $\geq 0,8 \times 10^9/l$ do $< 0,91 \times 10^9/l$) zabilježena je kod 28% bolesnika, umjerena limfopenija (broj limfocita $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$) u trajanju od najmanje šest mjeseci zabilježena je kod 11% bolesnika, a teška limfopenija (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/l$) u trajanju od najmanje šest mjeseci zabilježena je kod 2% bolesnika. U skupini s teškom limfopenijom broj limfocita u većini je slučajeva ostao $< 0,5 \times 10^9/l$ uz nastavak liječenja.

Također, u prospektivnom nekontroliranom ispitivanju provedenom nakon stavljanja lijeka u promet, u 48. tjednu liječenja dimetilfumaratom ($n=185$), broj T stanica CD4+ smanjio se umjereno (broj stanica od $\geq 0,2 \times 10^9/l$ do $< 0,4 \times 10^9/l$) ili jako ($< 0,2 \times 10^9/l$) u do 37 % odnosno 6 % bolesnika, dok je broj T stanica CD8+ češće bio smanjen, u do 59 % bolesnika s brojem stanica $< 0,2 \times 10^9/l$ i 25 % bolesnika s brojem stanica $< 0,1 \times 10^9/l$. U kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, bolesnike s brojem limfocita ispod DGN, koji su prekinuli liječenje dimetilfumaratom pratilo se do povratka broja limfocita na DGN (vidjeti dio 5.1).

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Kod bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom zabilježeni su slučajevi infekcije virusom John Cunningham (JCV) koja je uzrokovala PML (vidjeti dio 4.4). PML može biti smrtonosna ili uzrokovati tešku onesposobljenost. U jednom od kliničkih ispitivanja 1 bolesnik koji je uzimao dimetilfumarat razvio je PML-u uz postojanje dugotrajne teške limfopenije (broj limfocita najčešće $< 0,5 \times 10^9/l$ tijekom 3,5 godina), sa smrtnim ishodom. Nakon stavljanja lijeka na tržište također je došlo do pojave PML-a uz prisutnost umjerene i blage limfopenije ($> 0,5 \times 10^9/l$ do vrijednosti broja limfocita $< DGN$ definirane referentnim rasponom lokalnog laboratorija).

U nekoliko slučajeva PML-a u kojima su podskupine T stanica provjerene u vrijeme dijagnoze PML-a, T stanice CD8+ bile su smanjene na $< 0,1 \times 10^9/l$, dok je smanjenje broja T stanica CD4+ variralo (od $< 0,05$ do $0,5 \times 10^9/l$) i bilo u korelaciji sa sveukupnom težinom limfopenije ($< 0,5 \times 10^9/l$ do vrijednosti broja limfocita $< DGN$). Slijedom toga omjer stanica CD4+/CD8+ u tih je bolesnika smanjen.

Čini se da dugotrajna umjerena do teška limfopenija povećava rizik od PML-a kod primjene dimetilfumarata, ali do PML-a je došlo i kod bolesnika s blagom limfopenijom. Uz to, do većine slučajeva PML-a nakon stavljanja na tržište došlo je kod bolesnika starijih od 50 godina.

Infekcije virusom herpes zoster

Uz primjenu dimetilfumarata prijavljeni su slučajevi herpes zoster infekcija. U dugotrajnom nastavku kliničkog ispitivanja, dimetilfumarat je primalo 1736 bolesnika s multiplom sklerozom, od čega je u približno njih 5% jedanput ili više puta došlo do pojave herpes zoster, od čega je u 42% bolesnika

zoster bio blagog, u 55% umjerenog, a u 3% teškog oblika. Vrijeme do pojave herpes zoster nakon primjene prve doze dimetilfumarata bilo je u rasponu od približno 3 mjeseca do 10 godina. U četiri bolesnika događaji su bili ozbiljni, ali svi su se oporavili. U većine ispitanika, uključujući i one u kojih je nastupila ozbiljna herpes zoster infekcija, broj limfocita bio je iznad donje granice normale. Kod većine ispitanika s istodobnim brojem limfocita nižim od donje granice normalnih vrijednosti, limfopenija je ocijenjena kao umjerenjena ili teška.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, većina slučajeva herpes zoster infekcija nije bila ozbiljna te se razriješila liječenjem. Podaci o apsolutnom broju limfocita (ABL) u bolesnika s herpes zoster infekcijom iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet su ograničeni. No, kada je limfopenija prijavljena, većina je bolesnika imala umjerenu ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 0,8 \times 10^9/l$) ili tešku ($< 0,5 \times 10^9/l$ do $0,2 \times 10^9/l$) limfopeniju (vidjeti dio 4.4).

Laboratorijske abnormalnosti

U placebom kontroliranim ispitivanjima mjerenje ketona u mokraći (1+ ili više) bilo je više u bolesnika liječenih dimetilfumaratom (45%) u usporedbi s placebom (10%). U kliničkim ispitivanjima nisu opažene nepovoljne kliničke posljedice.

Razine 1,25-dihidroksivitamina D smanjivale su se u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo (medijan postotka smanjenja od početne vrijednosti nakon 2 godine bio je 25% odnosno 15%), a razine paratiroidnog hormona (PTH) povećale su se u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo (medijan postotka povišenja od početne vrijednosti nakon 2 godine bio je 29% odnosno 15%). Srednje vrijednosti za oba parametra ostale su u normalnom rasponu.

Prolazno povišenje srednje vrijednosti broja eozinofila zabilježeno je tijekom prva 2 mjeseca terapije.

Pedijatrijska populacija

U 96-tjednom otvorenom, randomiziranom ispitivanju kontroliranom usporednim lijekom u pedijatrijski bolesnici s RRMS-om (n = 7 u dobi od 10 godina do manje od 13 godina i n = 71 u dobi od 13 do manje od 18 godina) liječeni su primjenom 120 mg dvaput na dan tijekom 7 dana, a zatim 240 mg dvaput na dan tijekom preostalog razdoblja liječenja. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onome prethodno opaženom u odraslih bolesnika.

Ustroj pedijatrijskog kliničkog ispitivanja razlikovao se od placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u odraslih. Stoga se ne može isključiti utjecaj ustroja kliničkog ispitivanja na razlike u broju nuspojava između pedijatrijske i odrasle populacije.

U odnosu na odraslu populaciju, u pedijatrijskoj su populaciji češće zabilježeni ($\geq 10\%$) poremećaji probavnog sustava kao i poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja te štetni događaji glavobolje i dismenoreje. Ti su štetni događaji zabilježeni u pedijatrijskoj populaciji u sljedećim postotcima:

- Glavobolja je zabilježena u 28% bolesnika liječenih dimetilfumaratom naspram 36% bolesnika liječenih interferonom beta-1a.
- Gastrointestinalni poremećaji zabilježeni su u 74% bolesnika liječenih dimetilfumaratom naspram 31% bolesnika liječenih interferonom beta-1a. Među njima, najčešće nuspojave zabilježene uz primjenu dimetilfumarata bile su bol u abdomenu i povraćanje.
- Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja zabilježeni su u 32% bolesnika liječenih dimetilfumaratom naspram 11% bolesnika liječenih interferonom beta-1a. Među njima, najčešće nuspojave zabilježene uz primjenu dimetilfumarats bile su orofaringealna bol i kašalj.
- Dismenoreja je zabilježena u 17% bolesnika liječenih dimetilfumaratom naspram 7% bolesnika liječenih interferonom beta-1a.

U malom 24-tjednom otvorenom nekontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s RRMS-om u dobi od 13 do 17 godina (120 mg dvaput na dan tijekom 7 dana, a zatim 240 mg dvaput na dan tijekom preostalog razdoblja liječenja; n = 22), nakon kojega je uslijedio produžetak ispitivanja u trajanju od 96 tjedana (240 mg dvaput na dan; n = 20), sigurnosni profil bio je sličan onome opaženom u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja s dimetilfumaratom. Simptomi opisani u tim slučajevima bili su u skladu s poznatim profilom sigurnosti primjene dimetilfumarata.

Nema poznatih terapijskih intervencija koje bi pojačale eliminaciju dimetilfumarata, niti ima poznatog antidota. U slučaju predoziranja, preporuča se započeti suportivno liječenje simptoma kako je klinički indicirano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, ostali imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX07

Mehanizam djelovanja

Mehanizam kojim dimetilfumarat pokazuje terapijsko djelovanje u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen. Neklinička ispitivanja pokazuju da dimetilfumarat izaziva farmakodinamičke odgovore prvenstveno aktivacijom signalnog puta nuklearnog transkripcijskog faktora Nrf2 [engl. *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*]. Pokazalo se da dimetilfumarat potiče ekspresiju o Nrf2 ovisnih antioksidativnih gena u bolesnika (npr. NAD(P)H dehidrogenaza, kinon 1; [NQO1]).

Farmakodinamički učinci

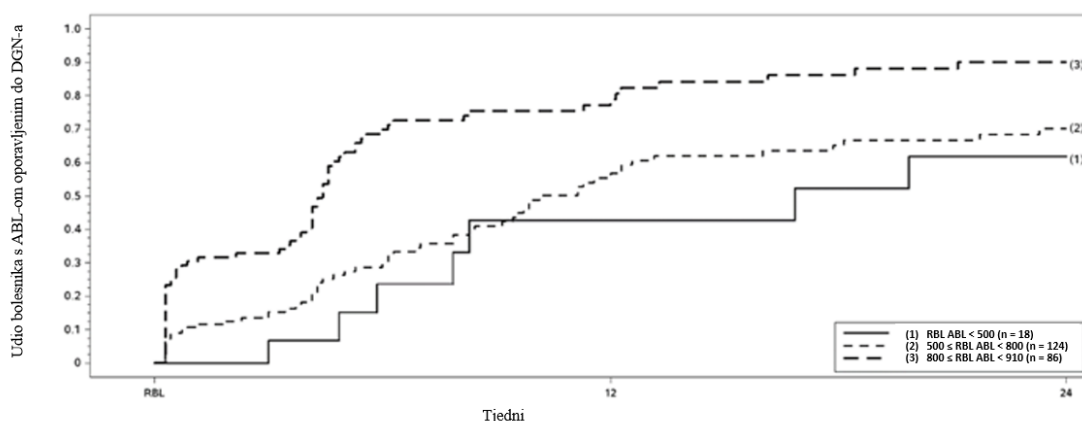
Učinci na imunološki sustav

U nekliničkim i kliničkim ispitivanjima dimetilfumarat je pokazao protuupalna i imunomodulacijska svojstva. Dimetilfumarat i monometilfumarat, primarni metabolit dimetilfumarata, značajno su smanjili aktivaciju imunoloških stanica i posljedično otpuštanje protupalnih citokina kao odgovor na upalni podražaj u nekliničkim modelima. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s psorijazom, dimetilfumarat je utjecao na fenotipove limfocita preko smanjenja profila proupalnih citokina (T_H1, T_H17) te je bio pristran prema protuupalnoj produkciji (T_H2). Dimetilfumarat je pokazao terapijsku aktivnost u višestrukim modelima inflamatorne i neuroinflamatorne ozljede.

U ispitivanjima faze 3 u bolesnika s multiplom sklerozom (ispitivanja DEFINE, CONFIRM i ENDORSE), nakon liječenja dimetilfumaratom, srednja vrijednost broja limfocita smanjivala se u prosjeku za otprilike 30% od početne vrijednosti tijekom prve godine nakon čega je uslijedio plato. U navedenim ispitivanjima, bolesnike koji su prekinuli liječenje s brojem limfocita ispod donje granice normale (DGN, $0,9 \times 10^9/l$) pratilo se do povratka broja limfocita na DGN.

Na slici 1. je prikazan udio bolesnika bez produljene teške limfopenije procijenjenih da će dosegnuti DGN na temelju Kaplan-Meierove metode. Vrijednost na početku oporavka (engl. *recovery baseline*, RBL) je definirana kao zadnja vrijednost ABL-a prije prekida liječenja. Procijenjeni udio bolesnika s blagom, umjerenom i teškom limfopenijom pri RBL-u u kojih se broj limfocita oporavio do DGN ($ABL \geq 0,9 \times 10^9/l$) u 12. tjednu i 24. tjednu, prikazan je u tablicama 1., 2. i 3., uz 95%-tne intervale pouzdanosti. Standardna greška Kaplan-Meier procjenitelja funkcije preživljenja izračunata je pomoću Greenwoodove formule.

Slika 1. Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika u kojih se broj limfocita oporavio do $\geq 0,9 \times 10^9/l$ DGN u odnosu na vrijednost na početku oporavka (RBL)



Broj bolesnika pod rizikom

RBL: ABL < 500 stanica/mm ³	18	6	4
RBL: ABL od ≥ 500 do < 800 stanica/mm ³	124	33	17
RBL: ABL od ≥ 800 do < 910 stanica/mm ³	86	12	4

Napomena: 500 stanica/mm³, 800 stanica/mm³, 910 stanica/mm³ odgovara $0,5 \times 10^9/l$, $0,8 \times 10^9/l$ odnosno $0,9 \times 10^9/l$.

Tablica 1. Kaplan-Meierova metoda; Udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, blaga limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom

Broj bolesnika s blagom limfopenijom ^a koji su pod rizikom	Početak N=86	12. tjedan N=12	24. tjedan N=4
Udio koji je dostigao DGN (95% CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Bolesnici s ABL < $0,9 \times 10^9/l$ i $\geq 0,8 \times 10^9/l$ pri RBL, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

Tablica 2. Kaplan-Meierova metoda; Udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, umjerena limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom

Broj bolesnika s umjerenom limfopenijom ^a koji su pod rizikom	Početak N=124	12. tjedan N=33	24. tjedan N=17
Udio koji je dostigao DGN (95% CI)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Bolesnici s ABL < $0,8 \times 10^9/l$ i $\geq 0,5 \times 10^9/l$ pri RBL, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

Tablica 3. Kaplan-Meierova metoda; Udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, teška limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom

Broj bolesnika s teškom limfopenijom ^a koji su pod rizikom	Početak N=18	12. tjedan N=6	24. tjedan N=4
Udio koji je dostigao DGN (95% CI)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Bolesnici s ABL < 0,5 × 10⁹/l pri RBL, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su dva 2-godišnja, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u bolesnika s RRMS-om, (DEFINE s 1234 bolesnika i CONFIRM s 1417 bolesnika). Bolesnici s progresivnim oblikom MS-a nisu bili uključeni u navedena ispitivanja.

Djelotvornost (vidjeti tablicu 4. u nastavku) i sigurnost pokazani su u bolesnika s proširenom ocjenskom ljestvicom onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) u rasponu od 0 do 5 bodova uključivo, koji su doživjeli barem 1 relaps tijekom godine prije randomizacije, ili im je u 6 tjedana prije randomizacije provedena MR mozga koja je pokazala barem jednu gadolinij-pozitivnu (Gd+) leziju. Ispitivanje CONFIRM bilo je slijepo za ocjenjivača (tj. liječnik/ispitivač koji ocjenjuje terapijski odgovor ne zna kojoj skupini bolesnik pripada) i uključivalo je za usporedbu referentni lijek glatirameracetat.

U ispitivanju DEFINE bolesnici su imali sljedeće vrijednosti medijana za značajke na početku ispitivanja: starost 39 godina, trajanje bolesti 7,0 godina, EDSS bodovi 2,0. Osim toga, 16% bolesnika imalo je EDSS bodove > 3,5, 28% je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 42% je prethodno dobilo drugo odobreno liječenje za MS. U MR kohorti 36% bolesnika koji su ušli u ispitivanje imali su Gd+ lezije na početku (srednja vrijednost broja Gd+ lezija 1,4).

U ispitivanju CONFIRM bolesnici su imali sljedeće vrijednosti medijana za značajke na početku ispitivanja: starost 37 godina, trajanje bolesti 6,0 godina i EDSS bodovi 2,5. Osim toga, 17% bolesnika imalo je EDSS bodove > 3,5, 32% je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 30% je prethodno dobilo drugo odobreno liječenje za MS. U MR kohorti 45% bolesnika koji su ušli u ispitivanje imali su Gd+ lezije na početku (srednja vrijednost broja Gd+ lezija 2,4).

U usporedbi s placebo, bolesnici liječeni dimetilfumaratom su imali klinički i statistički značajno smanjenje primarne mjere ishoda ispitivanja DEFINE, udio bolesnika s relapsom unutar 2 godine i primarne mjere ishoda ispitivanja CONFIRM, godišnja stopa relapsa (engl. *annualized relaps rate*, ARR) nakon 2 godine.

Tablica 4. Kliničke mjere ishoda i mjere ishoda MR snimanja u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetilfumarat 240 mg dvaput na dan	Placebo	Dimetilfumarat 240 mg dvaput na dan	Glatirameracetat
Kliničke mjere ishoda^a					
Broj bolesnika	408	410	363	359	350
Godišnja stopa relapsa	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Omjer stopa (95% CI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Udio u relapsu	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Omjer stopa (95% CI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Udio progresije onesposobljenosti	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetilfumarat 240 mg dvaput na dan	Placebo	Dimetilfumarat 240 mg dvaput na dan	Glatiram- eracetat
potvrđeno nakon 12 tjedana					
Omjer hazarda (95% CI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Udio progresije onesposobljenosti potvrđeno nakon 24 tjedna	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Omjer hazarda (95% CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Mjere ishoda MR^b					
Broj bolesnika	165	152	144	147	161
Srednja vrijednost (medijan) broja novih ili novoprosirenih T2 lezija tijekom 2 godine	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Omjer srednje vrijednosti lezija (95% CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Srednja vrijednost (medijan) broja Gd lezija nakon 2 godine	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Omjer izgleda (95% CI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Srednja vrijednost (medijan) broja novih hipointenzivnih T1 lezija tijekom 2 godine	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Omjer srednje vrijednosti lezija (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aSve analize kliničkih ishoda su bile na populaciji s namjerom liječenja (engl. *intent-to-treat*); ^bMR analiza je koristila MR kohortu

*P-vrijednost < 0,05; **P-vrijednost < 0,01; ***P-vrijednost < 0,0001; #nema statističke značajnosti

1736 prikladnih bolesnika s RRMS-om iz pivotalnih ispitivanja (DEFINE i CONFIRM) uključeno je u otvoreni, nekontrolirani nastavak ispitivanja u trajanju 8 godina (ENDORSE). Primarni cilj ispitivanja bio je procjena dugoročne sigurnosti dimetilfumarata u bolesnika s RRMS-om. Od 1736 bolesnika prosječno je polovica njih (909, 52%) bilo liječeno 6 godina ili dulje. 501 bolesnik je kontinuirano kroz sva 3 ispitivanja liječen dimetilfumaratom 240 mg dvaput na dan, dok je 249 bolesnika koji su prethodno u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM primali placebo, u ispitivanju ENDORSE primalo liječenje s 240 mg dvaput na dan. Bolesnici koji su kontinuirano primali liječenje dvaput na dan liječeni su do 12 godina.

Tijekom ispitivanja ENDORSE, više od polovice bolesnika liječenih dimetilfumaratom 240 mg dvaput na dan nije imalo relaps. U bolesnika kontinuirano liječenih dvaput na dan kroz 3 ispitivanja, prilagođena godišnja stopa relapsa je bila 0,187 (95%-tni CI: 0,156; 0,244) u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM te 0,141 (95%-tni CI: 0,119; 0,167) u ispitivanju ENDORSE. U bolesnika koji su

prethodno primali placebo, prilagođena godišnja stopa relapsa je smanjena s 0,330 (95%-tni CI: 0,266; 0,408) u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM na 0,149 (95%-tni CI: 0,116; 0,190) u ispitivanju ENDORSE.

U ispitivanju ENDORSE, većina bolesnika (> 75%) nije imala potvrđenu progresiju onesposobljenosti (mjereno 6-mjesečnom održanošću progresije onesposobljenosti). Objedinjeni rezultati iz sva tri ispitivanja pokazuju da bolesnici liječeni dimetilfumaratom imaju dosljedne i niske stope potvrđene progresije onesposobljenosti uz blagi porast prosječnih EDSS bodova kroz cijelo ispitivanje ENDORSE. MR procjene do 6 godina, uključujući 752 bolesnika koji su prethodno u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM bili uključeni u MR kohortu, pokazuju da većina bolesnika (otprilike 90%) nema Gd+ lezija. Tijekom razdoblja od 6 godina, godišnje prilagođen prosječan broj novih ili novoporoširenih T2 i novih T1 lezija ostaje nizak.

Djelotvornost u bolesnika s visokom aktivnošću bolesti:

U ispitivanjima DEFINE i CONFIRM zabilježen je dosljedan učinak liječenja relapsa u podskupini bolesnika s visokom aktivnošću bolesti, dok učinak u vremenu do 3 mjeseca kontinuiranog napredovanja onesposobljenosti nije jasno utvrđen. Zbog dizajna ispitivanja, bolest s visokom aktivnošću je definirana kako slijedi:

- bolesnici s 2 ili više relapsa u jednoj godini i s jednom ili više Gd-pozitivnih lezija na MR mozga (n=42 u DEFINE; n=51 u CONFIRM) ili,
- bolesnici koji nisu imali odgovor na potpuno i odgovarajuće liječenje (barem godinu dana liječenja) beta-interferonom, nakon što su imali barem 1 relaps u prethodnoj godini dok su bili na terapiji, i najmanje 9 T2-hiperintenzivnih lezija u kranijalnoj MR ili barem 1 Gd-pozitivnu leziju, ili bolesnici s nepromijenjenom ili povećanom stopom relapsa u prethodnoj godini u usporedbi s prethodne 2 godine (n=177 u DEFINE; n=141 u CONFIRM).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost dimetilfumarata u pedijatrijskih bolesnika s RRMS-om procijenjene su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju kontroliranom usporednim lijekom (interferon beta-1a) na usporednim skupinama bolesnika s RRMS-om u dobi od 10 godina do manje od 18 godina. Stotinu i pedeset bolesnika bilo je randomizirano tako da su tijekom 96 tjedana primali dimetilfumarat (240 mg dvaput na dan, peroralno) ili interferon beta-1a (30 µg i.m. jednom tjedno). Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika bez novih ili novoporoširenih hiperintenzivnih lezija T2 na MR snimkama u 96. tjednu. Glavna mjera sekundarnog ishoda bio je broj novih ili novoporoširenih hiperintenzivnih lezija T2 na MR snimkama mozga u 96. tjednu. Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom, jer za primarnu mjeru ishoda nije bilo unaprijed planirane potvrđne hipoteze.

Udio bolesnika u ITT populaciji bez novih ili novoporoširenih T2 lezija na MR snimkama u 96. tjednu u odnosu na početni broj iznosio je 12,8% u skupini koja je primala dimetilfumarat naspram 2,8% u skupini koja je primala interferon beta-1a. Srednja vrijednost broja novih ili novoporoširenih T2 lezija u 96. tjednu u odnosu na početni broj, prilagođeno za broj T2 lezija na početku i dob (ITT populacija, ali bez bolesnika kojima nije provedena MR pretraga) bila je 12,4 za dimetilfumarat i 32,6 za interferon beta-1a.

Do kraja 96-tjednog otvorenog ispitivanja, vjerojatnost kliničkog relapsa bila je 34% u skupini koja je primala dimetilfumarat i 48% u skupini koja je primala interferon beta-1a.

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 13 godina do manje od 18 godina) koji su liječeni dimetilfumaratom kvalitativno je usporediv s onim prethodno opaženim u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Peroralno primijenjeni dimetilfumarat prolazi brzu pre-sistemska hidrolizu pomoću esteraza i pretvara se u svoj primarni metabolit, monometilfumarat, koji je također aktivan.

Dimetilfumarat se ne može kvantificirati u plazmi nakon peroralne primjene dimetilfumarata.

Prema tome, sve farmakokinetičke analize u odnosu na dimetilfumarat su obavljene s koncentracijama monometilfumarata u plazmi.

Farmakokinetički podaci su dobiveni u ispitanika s multiplom sklerozom i u zdravih dobrovoljaca.

Apsorpcija

T_{max} monometilfumarata je 2 do 2,5 sati. Budući da dimetilfumarat želučanootporne tvrde kapsule sadrže minitablete koje su zaštićene želučanootpornom ovojnicom, apsorpcija ne započinje sve dok kapsule ne napuste želudac (općenito manje od 1 sata).

Nakon što su ispitanici s multiplom sklerozom uzimali lijek od 240 mg dvaput na dan s hranom, medijan vršne vrijednosti (C_{max}) je bio 1,72 mg/l, a sveukupna izloženost prema površini ispod krivulje (AUC) bila je 8,02 h.mg/l.

C_{max} i AUC općenito su se povećavali približno proporcionalno dozi u ispitivanom rasponu (120 mg do 360 mg).

U ispitivanjima s ispitanicima s multiplom sklerozom, dvije doze od 240 mg su primijenjene u razmaku od 4 sata, kao dio rasporeda doziranja od tri puta dnevno. To je dovelo do minimalnog nakupljanja izloženosti, pridonoseći povećanju medijana C_{max} od 12% u odnosu na doziranje od dvaput na dan (1,72 mg /l za dvaput na dan u usporedbi sa 1,93 mg /l za triput na dan) bez sigurnosnih implikacija.

Hrana nema klinički značajan učinak na izloženost dimetilfumaratu. Međutim, ovaj lijek treba uzeti s hranom, jer se time poboljšava podnošljivost obzirom na navalu crvenila ili gastrointestinalne štetne događaje (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Prividni volumen distribucije nakon peroralne primjene 240 mg dimetilfumarata varira između 60 l i 90 l. Vežanje monometilfumarata na proteine ljudske plazme općenito je između 27% i 40%.

Biotransformacija

U ljudi, dimetilfumarat je vrlo podložan metaboliziranju, tako da se manje od 0,1% doze izlučuje u nepromijenjenom obliku u mokraći. Prije nego dođe u sistemski krvotok, dimetilfumarat se početno metabolizira esterazama koje su rasprostranjene u gastrointestinalnom traktu, krvi i tkivima. Nakon toga, dimetilfumarat se metabolizira u ciklusu trikarboksilatne kiseline bez posredovanja citokrom P450 (CYP) sustava.

Ispitivanje jednokratnom dozom od 240 mg ^{14}C -dimetilfumarata je pokazalo da je glukoza predominantni metabolit u ljudskoj plazmi. Drugi cirkulirajući metaboliti uključuju fumaratnu kiselinu, citratnu kiselinu i monometilfumarat. Nizvodni metabolizam fumaratne kiseline se zbiva kroz ciklus trikarboksilatne kiseline, tako da je izdisanje CO_2 glavni put eliminacije.

Eliminacija

Glavni put eliminacije dimetilfumarata je izdisanje CO_2 , čime se eliminira 60% doze.

Sekundarni putovi eliminacije su preko bubrega i fecesa, što čini 15,5% odnosno 0,9% doze.

Terminalno poluvrijeme monometilfumarata je kratko (oko 1 sat), tako da nakon 24 sata u većine osoba nema cirkulirajućeg monometilfumarata. U terapijskom režimu s višekratnim dozama dimetilfumarata ne dolazi do nakupljanja dimetilfumarata ili monometilfumarata.

Linearnost

Izloženost dimetilfumaratu povećava se približno proporcionalno dozi s jednokratnim i višekratnim dozama u ispitivanom rasponu od 120 mg do 360 mg.

Farmakokinetički odnosi u posebnim skupinama bolesnika

Na temelju rezultata analize varijance (ANOVA), tjelesna težina je glavna kovarijata izloženosti (prema C_{max} i AUC-u) u ispitanika s RRMS-om, ali ne utječe na mjere sigurnosti i djelotvornosti procijenjene u kliničkim ispitivanjima.

Spol i dob nisu klinički značajno utjecali na farmakokinetiku dimetilfumarata. Farmakokinetika u bolesnika starih 65 i više godina nije ispitivana.

Oštećenje bubrega

Budući da je bubrežna eliminacija sekundarni put eliminacije dimetilfumarata, što čini manje od 16% primijenjene doze, procjena farmakokinetike u pojedinaca s oštećenjem bubrega nije provedena.

Oštećenje jetre

Budući da esteraze metaboliziraju dimetilfumarat i monometilfumarat, bez posredovanja sustava CYP450, procjena farmakokinetike u pojedinaca s oštećenjem jetre nije provedena.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil dimetilfumarata u dozi od 240 mg primjenjivane dvaput na dan bio je procijenjen u malom otvorenom nekontroliranom ispitivanju u bolesnika s RRMS-om u dobi od 13 do 17 godina (n=21). Farmakokinetika dimetilfumarata u ovih adolescentnih bolesnika bila je sukladna onoj prethodno opaženoj u odraslih bolesnika (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12hr} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, što odgovara ukupnom dnevnom AUC-u od 7,24 h.mg/l).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave opisane u dijelovima Toksikologija i Reproaktivna toksičnost, u nastavku, nisu bile proučavane u kliničkim ispitivanjima, ali su viđene u životinja na razinama izloženosti sličnim kliničkim razinama izloženosti.

Genotoksičnost

Dimetilfumarat i monometilfumarat bili su negativni u nizu *in vitro* testova za ispitivanje mutagenosti (Amesov test, kromosomska aberacija u stanicama sisavaca). Dimetilfumarat je bio negativan u *in vivo* mikronukleusnom testu u štakora.

Kancerogeneza

Ispitivanja kancerogenosti dimetilfumarata provedena su u razdoblju do 2 godine u miševa i štakora. Dimetilfumarat je primijenjen peroralno u dozama u od 25, 75, 200 i 400 mg/kg na dan u miševa, a pri dozama od 25, 50, 100 i 150 mg/kg na dan u štakora.

U miševa, incidencija bubrežnog tubularnog karcinoma bila je povećana pri 75 mg/kg na dan, odnosno pri izloženosti (AUC) ekvivalentnoj onoj koja se postiže u ljudi pri preporučenoj dozi. U štakora, incidencija bubrežnog tubularnog karcinoma i adenoma Leydigovih stanica testisa bila je povećana pri 100 mg/kg na dan, što je približno 2 puta veća izloženost od one koja se postiže u ljudi pri preporučenoj dozi. Nije poznata relevantnost ovih nalaza za rizik u ljudi.

Incidencija papiloma skvamoznih stanica i karcinoma nežljezdanog želuca (predželuca) bila je povećana pri ekvivalentnoj izloženosti preporučene ljudske doze u miševa i ispod izloženosti preporučene ljudske doze u štakora (na temelju AUC-a). Predželudac u glodavaca nema ekvivalenta u ljudi.

Toksikologija

Neklinička ispitivanja provedena su u glodavaca, kunića i majmuna sa suspenzijom dimetilfumarata (dimetilfumarat u 0,8% hidroksipropilmetilcelulozi) koja je primijenjena gastričnom sondom. Ispitivanje kronične toksičnosti u pasa provedeno je peroralnom primjenom kapsula dimetilfumarata.

Primijećene su promjene na bubrezima nakon ponavljane peroralne primjene dimetilfumarata u miševa, štakora, pasa i majmuna. U svih vrsta životinja primijećena je regeneracija bubrežnog tubularnog epitela, što upućuje na pojavu ozljede. U štakora s doživotnim doziranjem (2-godišnje ispitivanje) primijećena je bubrežna tubularna hiperplazija. U pasa koji su dnevne oralne doze dimetilfumarata primali 11 mjeseci, granica izračunata za kortikalnu atrofiju opažena je na temelju AUC-a pri dozi 3 puta većoj od preporučene. U majmuna koji su dnevne oralne doze dimetilfumarata

primali 12 mjeseci, nekroza pojedinih stanica opažena je na temelju AUC-a pri dozi 2 puta većoj od preporučene. Intersticijska fibroza i kortikalna atrofija opažene su na temelju AUC-a pri dozi 6 puta većoj od preporučene. Nije poznata relevantnost ovih nalaza za ljude.

Primijećena je degeneracija seminiferog epitela u testisima štakora i pasa. Nalazi su primijećeni kod otprilike preporučene doze u štakora i one 3 puta veće od preporučene doze kod pasa (na temelju AUC-a). Nije poznata relevantnost ovih nalaza za ljude.

U ispitivanjima u trajanju od 3 mjeseca mjeseca ili duljim, predželudac miševa i štakora sastojao se od hiperplazija pločastog epitela i hiperkeratoza, upala te papiloma pločastih stanica i karcinoma. Predželudac miševa i štakora nema ekvivalenta u ljudi.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Peroralna primjena dimetilfumarata u mužjaka štakora od 75, 250 i 375 mg/kg na dan prije i za vrijeme parenja nije imala utjecaja na mušku plodnost do najviše testirane doze (najmanje 2 puta veće od preporučene doze na temelju AUC-a). Peroralna primjena dimetilfumarata na ženka štakora od 25, 100 i 250 mg/kg na dan prije i za vrijeme parenja, i nastavkom do 7. dana gestacije, izazvala je smanjenje broja estrus faza po 14 dana, a povećala je broj životinja s duljim diestrusom pri najvišoj testiranoj dozi (11 puta veće od preporučene doze na temelju AUC-a). Međutim, ove promjene ne utječu na plodnost ili broj začelih vijabilnih fetusa.

Pokazano je da dimetilfumarat prelazi kroz membranu placente u krv fetusa u štakora i kunića, s omjerima plazmatske koncentracije u fetusu prema majci 0,48 do 0,64 odnosno 0,1. Nisu zabilježene malformacije kod bilo koje doze dimetilfumarata u štakora ili kunića.

Primjena dimetilfumarata u oralnim dozama od 25, 100 i 250 mg/kg na dan gravidnim štakoricama tijekom razdoblja organogeneze rezultirala je nuspojavama kod majke pri dozi 4 puta većoj od preporučene na temelju AUC-a i niskoj težini fetusa i usporenom okoštavanju (metatarzalne falange i falange stražnjih nogu) pri dozi 11 puta većoj od preporučene na temelju AUC-a. Manja težina fetusa i odgođeno okoštavanje smatrani su posljedicama toksičnosti za majke (smanjena tjelesna težina i potrošnja hrane).

Peroralna primjena dimetilfumarata od 25, 75 i 150 mg/kg na dan gravidnim ženka kunića tijekom organogeneze nije imala utjecaja na embriofetalni razvoj i rezultirala je smanjenjem majčine tjelesne težine pri dozi 7 puta većoj od preporučene i povećanom pobačaju kod doze 16 puta veće od preporučene na temelju AUC-a.

Peroralna primjena dimetilfumarata od 25, 100 i 250 mg/kg na dan štakoricama tijekom gravidnosti i laktacije rezultirala je nižim tjelesnim težinama u F1 potomstvu i kašnjenjem u seksualnom sazrijevanju mužjaka F1 potomstva kod doze 11 puta veće od preporučene na temelju AUC-a. Nije bilo utjecaja na plodnost u F1 potomstvu. Manja tjelesna težina potomstva smatrala se posljedicom toksičnosti za majku.

Toksičnost u juvenilnih životinja

Dva ispitivanja toksičnosti provedena u juvenilnih štakora svakodnevnom peroralnom primjenom dimetilfumarata od 28. do 90. – 93. dana poslije okota (što odgovara dobi od otprilike 3 ili više godina u ljudi) otkrila su toksičnost za ciljne organe bubreg i predželudac slične onima ustanovljenim u odraslih životinja. U prvom ispitivanju, dimetilfumarat nije utjecao na razvoj, neurobiheviorno ponašanje ili plodnost u ženki i mužjaka pri primjeni doza do najviše 140 mg/kg na dan (približno 4,6 puta više od preporučene doze za ljude na temelju ograničenih podataka za AUC u pedijatrijskih bolesnika). Slično tome, u drugom ispitivanju na juvenilnim mužjacima štakora učinci na reproduktivne organe i pomoćne žlijezde mužjaka nisu opaženi pri primjeni doza dimetilfumarata do najviše 375 mg/kg na dan (oko 15 puta više od pretpostavljene vrijednosti AUC-a pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi). Međutim, u juvenilnih mužjaka štakora bili su očiti smanjeni sadržaj minerala i mineralna gustoća kosti femura i lumbalnih kralježaka. Densitometrijske promjene kostiju opažene su također i kod juvenilnih štakora nakon peroralne primjene diroksimelfumarata, drugog estera fumarne kiseline koji se *in vivo* metabolizira u isti aktivni metabolit monometilfumarat. NOAEL vrijednost za

denzitometrijske promjene u juvenilnih štakora bila je približno 1,5 puta veća od predviđene vrijednosti AUC-a pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi. Moguća je povezanost između učinaka na kosti i manje tjelesne težine, ali uloga izravnog učinka ne može se isključiti. Nalazi na kostima od ograničenog su značaja za odrasle bolesnike. Značaj za pedijatrijske bolesnike nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule (želučanootporne minitablete)

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
talk
povidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
trietilcitrat
metakrilatna kiselina – metilmetakrilat kopolimer (1:1)
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
triacetin

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
brilliant blue FCF-FD&C Blue (E133)
željezov oksid, žuti (E172)

Otisak na kapsuli (crna tinta)

šelak
kalijev hidroksid
propilen glikol (E1520)
željezov oksid, crni (E172)
jaka otopina amonijaka

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE bočica s PP/HDPE čepom s brtvom i kanisterom sa silika gelom za sušenje koja sadrži 100 tvrdih želučanootpornih kapsula.

OPA/Al/PVC//Al blister ili OPA/Al/PVC//Al blister s jediničnim dozama

Jaxteran 120 mg tvrde želučanootporne kapsule

Veličine pakiranja:

14 želučanootpornih kapsula (blisteri)

14 x 1 želučanootporna kapsula (perforirani blisteri s jediničnim dozama)

100 želučanootpornih kapsula (bočica)

Jaxteran 240 mg tvrde želučanootporne kapsule

Veličina pakiranja:

56 želučanootpornih kapsula (blisteri)

56 x 1 želučanootporna kapsula (perforirani blisteri s jediničnim dozama)

168 želučanootpornih kapsula (blisteri)

168 x 1 želučanootporna kapsula (perforirani blisteri s jediničnim dozama)

100 želučanootpornih kapsula (bočica)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolni Mecholupy

102 37 Prag 10

Češka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jaxteran 120 mg tvrde želučanootporne kapsule: HR-H-602822615

Jaxteran 240 mg tvrde želučanootporne kapsule: HR-H-590208962

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. veljače 2023.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. veljače 2024.