

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Xynito 120 mg tvrde želučanootporne kapsule
Xynito 240 mg tvrde želučanootporne kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Xynito 120 mg tvrde želučanootporne kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 120 mg dimetilfumarata.

Xynito 240 mg tvrde želučanootporne kapsule
Jedna tvrda kapsula sadrži 240 mg dimetilfumarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda želučanootporna kapsula.

Xynito 120 mg tvrde želučanootporne kapsule
Tvrda želučanootporna želatinska kapsula, veličine „1“ (19 mm), s bijelim tijelom na kojem je crnom tintom otisnuta oznaka „307“ i plavom kapičicom na kojoj je crnom tintom otisnuta oznaka „G“.
Kapsula je ispunjena bijelim do skoro bijelim okruglim mikrotabletama.

Xynito 240 mg tvrde želučanootporne kapsule
Tvrda želučanootporna želatinska kapsula, veličine „0“ (21 mm), s plavim tijelom na kojem je crnom tintom otisnuta oznaka „308“ i plavom kapičicom na kojoj je crnom tintom otisnuta oznaka „G“.
Kapsula je ispunjena bijelim do skoro bijelim okruglim mikrotabletama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xynito 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 vremenski razmak između doza barem 4 sata. U suprotnom, bolesnik treba pričekati i prema rasporedu uzeti sljedeću dozu.

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

Xynito 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 skupine bolesnika

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Xynito nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije 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 funkcije bubrega ili 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

Kroz usta.

Kapsule se moraju progutati cijele. Kapsulu ili njezin sadržaj ne smije se zdrobiti, razdijeliti, otopiti, sisati ili žvakati, jer želučanootporna ovojnica mikrotableta 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

Krvne/laboratorijske pretrage

Funkcija bubrega

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih dimetilfumaratom, primijećene su promjene u laboratorijskim pretragama bubrega (vidjeti dio 4.8). Nije poznat klinički značaj tih promjena. Preporučuje se procjena bubrežne funkcije (npr. kreatinin, ureja u krvi i pretraga urina) prije početka liječenja, tijekom liječenja (nakon 3 i 6 mjeseci te zatim svakih 6 - 12 mjeseci) te kako je klinički indicirano.

Funkcija jetre

Liječenje dimetilfumaratom može za posljedicu imati oštećenje jetre izazvano lijekom, uključujući povišene razine jetrenih enzima (≥ 3 puta iznad gornje granice normale (GGN)) i ukupnog bilirubina ($\geq 2 \times$ GGN). Te promjene mogu nastupiti odmah, nakon nekoliko tjedana ili nakon duljeg vremena liječenja. Nestanak nuspojava opažen je nakon prekida liječenja. Prije početka liječenja te

tijekom liječenja preporučuje se procjena razina aminotransferaza (npr. alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST)) i ukupnog bilirubina u serumu kako je klinički indicirano.

Limfociti

Bolesnici liječeni dimetilfumaratom mogu razviti limfopeniju (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja mora se provesti pretraga kompletne krvne slike, 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 ovim lijekom ne smije se započeti u bolesnika s teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/l$).

Nakon početka terapije, pretraga kompletne krvne slike (uključujući limfocite) mora se provesti svaka 3 mjeseca.

Zbog povećanog rizika od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) 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 sniženjem apsolutnog broja limfocita ($\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$) koje traje dulje od šest 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 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 ponovnom početku liječenja dimetilfumaratom 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), a 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 niži od donje granice normalnih vrijednosti). Čini se da dugotrajna umjerenost do teška limfopenija povećava rizik od PML-a uz primjenu dimetilfumarata, 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 - 5 godina liječenja, iako točna poveznica s trajanjem liječenja nije poznata.
- značajno smanjenje 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 tipični za multiplu sklerozu ili možda upućuju na PML.

Na prvi znak ili simptom koji upućuje na PML, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Xynito i provesti odgovarajuće dijagnostičke procjene, uključujući utvrđivanje prisutnosti DNA 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 njegovatelja 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 rezultate 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 lijekom Xynito.

Prethodne imunosupresivne ili imunomodulirajuće terapije

Nema provedenih ispitivanja ocjene djelotvornosti i sigurnosti dimetilfumarata prilikom prelaska bolesnika s druge terapije koja modificira tijek bolesti na lijek Xynito. 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 lijek Xynito, treba uzeti u obzir poluvrijeme i mehanizam djelovanja druge terapije kako bi se izbjegao aditivni imunološki učinak, uz istovremeno smanjenje rizika od reaktivacije MS-a. Preporučuje se provesti pretragu kompletne krvne slike prije početka primjene lijeka Xynito i redovito tijekom liječenja (vidjeti dio o krvnim/laboratorijskim pretragama u tekstu iznad).

Teško oštećenje funkcije bubrega i jetre

Dimetilfumarat nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije 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, u 34% bolesnika liječenih dimetilfumaratom pojavila se navala crvenila. U većine bolesnika u kojih se pojavila, navala crvenila bila je blaga ili umjerena. Podaci iz ispitivanja na zdravim dobrovoljcima ukazuju da je navala crvenila povezana s dimetilfumaratom najvjerojatnije posredovana prostaglandinima. Kratkotrajno liječenje acetilsalicilatnom kiselinom bez želučanootporne ovojnice u dozi od 75 mg 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 tijekom doziranja.

U kliničkim ispitivanjima, 3 od ukupno 2560 bolesnika liječenih dimetilfumaratom imala su ozbiljne

simptome navale crvenila, koji su vjerojatno bili reakcije preosjetljivosti ili anafilaktoidne reakcije. Navedene nuspojave nisu bile opasne po život, ali su zahtijevale hospitalizaciju. Liječnici i bolesnici trebaju obratiti pozornost na ovu mogućnost u slučaju pojave teških reakcija navale crvenila (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 4.8).

Anafilaktičke reakcije

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi anafilaksije/anafilaktoidne reakcije kod primjene dimetilfumarata. 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 lijek Xynito i 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 lijekom Xynito te procijeniti omjer koristi i rizika prije ponovnog uvođenja terapije. Bolesnicima koji uzimaju lijek Xynito treba savjetovati da simptome infekcije prijave liječniku. Bolesnici s ozbiljnim infekcijama ne smiju započeti liječenje dimetilfumaratom sve dok infekcija ne bude izliječena.

Nije bilo povećane incidencije ozbiljnih infekcija 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 nastavi u prisutnosti umjerene do teške produljene limfopenije, ne može se isključiti rizik od oportunističke infekcije, uključujući PML (vidjeti dio o PML-u).

Herpes zoster infekcije

Tijekom primjene dimetilfumarata zabilježeni su slučajevi herpes zoster. 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 koji uzimaju dimetilfumarat potrebno je pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma herpes zoster, osobito ako je istodobno prisutna i limfopenija. U slučaju pojave herpes zoster, potrebno je primijeniti odgovarajuće liječenje. U bolesnika s ozbiljnim herpes zoster infekcijama, potrebno je razmotriti prekid liječenja dimetilfumaratom dok se infekcija ne razriješi (vidjeti dio 4.8).

Početak liječenja

Liječenje dimetilfumaratom 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. Najvažniji znakovi su: proteinurija, glikozurija (uz normalne razine glukoze 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 razmotriti Fanconijev sindrom te provesti odgovarajuće pretrage.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

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 može se razmotriti istodobno cijepljenje neživim cjepivima prema nacionalnom programu cijepljenja. U kliničkom ispitivanju koje je uključilo 71 bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom, bolesnici koji su primali dimetilfumarat u dozi od 240 mg dvaput na dan 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 tittar 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 imunološki 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 povećati rizik od kliničke infekcije i ne smiju se primjenjivati bolesnicima liječenim dimetilfumaratom, osim u iznimnim slučajevima, kada se smatra da je potencijalni rizik od infekcije manji od rizika za bolesnika ako ga se ne cijepi.

Ostali derivati fumaratne kiseline

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

U ljudi, esterase 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 lijekova u *in vitro* ispitivanjima inhibicije i indukcije CYP-a, p-glikoproteina ili 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 na zdravim dobrovoljcima ukazuju da je navala crvenila povezana s dimetilfumaratom najvjerojatnije posredovana prostaglandinima. U dvama ispitivanjima sa zdravim dobrovoljcima, primjena acetilsalicilatne kiseline bez želučanootporne ovojnice u dozi od 325 mg (ili ekvivalenta), 30 minuta prije primjene dimetilfumarata tijekom 4 dana ili 4 tjedna, nije promijenila farmakokinetički profil dimetilfumarata. U bolesnika s relapsno-remitirajućim MS-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 nefrotoksičnim lijekovima (kao što su aminoglikozidi, diuretici, nesteroidni protuupalni lijekovi ili litij) može povećati mogućnost bubrežnih nuspojava (npr. proteinurije, vidjeti

dio 4.8) u bolesnika koji uzimaju dimetilfumarat (vidjeti dio o krvnim/laboratorijskim pretragama u dijelu 4.4).

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

Učinci dimetilfumarata na druge lijekove

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, ne očekuje se učinak dimetilfumarata na izloženost tim kontraceptivima.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničena 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 tijekom tako rane trudnoće ukazuje da dimetilfumarat ne uzrokuje malformacije i 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 lijeka Xynito tijekom trudnoće.

Xynito se smije primijeniti za vrijeme trudnoće samo ako je potrebno i ako potencijalna korist liječenja 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 liječenje lijekom Xynito, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku dimetilfumarata na plodnost u ljudi. Podaci iz nekliničkih ispitivanja ne upućuju 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

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 10\%$) u bolesnika liječenih dimetilfumaratom bile su navala crvenila i gastrointestinalne smetnje (npr. proljev, mučnina, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena).

Navala crvenila i gastrointestinalne smetnje imaju tendenciju da se jave rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu), a u bolesnika u kojih se pojave, ove nuspojave se mogu i dalje povremeno uočiti tijekom liječenja dimetilfumaratom. Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do prekida liječenja (incidencija > 1%) u bolesnika liječenih dimetilfumaratom su navala crvenila (3%) i gastrointestinalne smetnje (4%).

U placebom kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, 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 zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ispitivanjima sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i spontanijama prijavama navedene su u tablici u nastavku.

Nuspojave su prikazane kao preporučeni MedDRA termini prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost 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).

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
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 sredoprsja	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 aminotransferaza	često

	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
	prisutnost albumina u mokraći	često
	snižen broj bijelih krvnih stanica	često

Opis izdvojenih nuspojava

Navala crvenila

U placebom kontroliranim ispitivanjima, incidencija navale crvenila (34% naspram 4%) i navale vrućine (7% naspram 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 i druge promjene (npr. toplinu, crvenilo, svrbež i osjećaj žarenja). Navala crvenila uglavnom se pojavi rano u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu). U bolesnika u kojih se javi navala crvenila, ona 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. Ozbiljna navala 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% naspram 10%], mučnina [12% naspram 9%], bol u gornjem dijelu abdomena [10% naspram 6%], bol u abdomenu [9% naspram 4%], povraćanje [8% naspram 5%] i dispepsija [5% naspram 3%]) povećana je u bolesnika liječenih dimetilfumaratom, u odnosu na placebo. Gastrointestinalne smetnje imaju tendenciju rane pojave u tijeku liječenja (prvenstveno u prvom mjesecu) i u bolesnika u kojih se jave, ponekad su se isprekidano ponavljale i tijekom daljnjeg liječenja dimetilfumaratom. U većine bolesnika u kojih su se javile gastrointestinalne smetnje, one su bile blage ili umjerene. 4% bolesnika liječenih dimetilfumaratom prekinulo je liječenje zbog gastrointestinalnih smetnji. Ozbiljne gastrointestinalne smetnje, uključujući gastroenteritis i gastritis, primijećene su 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 iznad gornje granice normale (GGN). Povećana incidencija povišenih razina jetrenih transaminaza primijećena je uglavnom tijekom prvih 6 mjeseci liječenja u bolesnika liječenih dimetilfumaratom, u odnosu na placebo. Povišenje razina alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze ≥ 3 puta GGN, primijećeno je u 5% odnosno 2% bolesnika koji su dobivali placebo te 6% odnosno 2% bolesnika liječenih dimetilfumaratom. Prekid liječenja zbog povišenih razina jetrenih transaminaza bio je < 1% i usporediv u bolesnika liječenih dimetilfumaratom ili placebom. U placebom kontroliranim ispitivanjima, nisu opažena istodobna povišenja razina transaminaza ≥ 3 puta GGN i ukupnog bilirubina > 2 puta GGN.

Povišenje jetrenih enzima i slučajevi oštećenja jetre izazvanog lijekom (istodobna povišenja razina transaminaza ≥ 3 puta GGN i 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 normalne vrijednosti

limfocita prije početka liječenja. Kod 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 u 1 bolesnika liječenog dimetilfumaratom i u niti jednog bolesnika koji je uzimao placebo.

U kliničkim ispitivanjima (kontroliranim i nekontroliranim), 41% bolesnika liječenih dimetilfumaratom imalo je limfopeniju (u tim ispitivanjima definiranu kao broj limfocita $< 0,91 \times 10^9/l$). Blaga limfopenija (broj limfocita $\geq 0,8 \times 10^9/l - < 0,91 \times 10^9/l$) zabilježena je u 28% bolesnika, umjerena limfopenija (broj limfocita $\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$) u trajanju od najmanje šest mjeseci u 11% bolesnika, a teška limfopenija (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/l$) u trajanju od najmanje šest mjeseci u 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 ($n=185$), smanjenje broja CD4+ T-stanica bilo je umjereno (broj stanica $\geq 0,2 \times 10^9/l - < 0,4 \times 10^9/l$) u do 37% bolesnika ili jako (broj stanica $< 0,2 \times 10^9/l$) u do 6% bolesnika, dok je smanjenje broja CD8+ T-stanica bilo češće, s brojem stanica $< 0,2 \times 10^9/l$ u do 59% bolesnika i s brojem stanica $< 0,1 \times 10^9/l$ u do 25% bolesnika. U kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, bolesnike s brojem limfocita ispod donje granice normale (DGN), koji su prekinuli liječenje dimetilfumaratom, pratilo se do povratka broja limfocita na DGN (vidjeti dio 5.1).

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

U bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom, zabilježeni su slučajevi infekcije virusom John Cunningham (JCV), koja je uzrokovala progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (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 uz prisutnost dugotrajne teške limfopenije (broj limfocita najčešće $< 0,5 \times 10^9/l$ tijekom 3,5 godina), sa smrtnim ishodom. Nakon stavljanja lijeka u promet, također je došlo do pojave PML-a uz prisutnost umjerene i blage limfopenije (broj limfocita $> 0,5 \times 10^9/l - < \text{DGN}$, definirane referentnim rasponom lokalnog laboratorija).

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

Pretpostavlja se da dugotrajna umjerena do teška limfopenija povećava rizik od PML-a kod primjene dimetilfumarata, ali do PML-a je došlo i u bolesnika s blagom limfopenijom. Uz to, većina slučajeva PML-a nakon stavljanja lijeka u promet pojavila se u bolesnika starijih od 50 godina.

Herpes zoster infekcije

Tijekom primjene dimetilfumarata prijavljeni su slučajevi herpes zoster infekcija. U dugotrajnom nastavku kliničkog ispitivanja, u kojem je dimetilfumarat primalo 1736 bolesnika s multiplom sklerozom, u približno njih 5% jedanput ili više puta došlo je do pojave herpes zoster. Ovi događaji u većini slučajeva bili su blage (42%) do umjerene (55%) težine. U većine ispitanika, uključujući i one u kojih je nastupila ozbiljna herpes zoster infekcija, broj limfocita bio je iznad donje granice normale. U većine ispitanika s istodobnim brojem limfocita ispod donje granice normalnih vrijednosti, limfopenija je ocijenjena kao umjerena 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 bolesnika imala je umjerenu (broj limfocita $\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$) ili tešku (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/l - 0,2 \times 10^9/l$) limfopeniju (vidjeti dio 4.4).

Laboratorijska odstupanja

U placebo kontroliranim ispitivanjima, prisutnost ketona u mokraći (1+ ili više) bila je veća u

bolesnika liječenih dimetilfumaratom (45%), u usporedbi s placebom (10%). Štetne posljedice nisu opažene u kliničkim ispitivanjima.

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

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

Pedijatrijska populacija

U 96-tjednom otvorenom, randomiziranom ispitivanju kontroliranom usporednim lijekom, u pedijatrijskih bolesnika s RRMS-om u dobi od 10 do manje od 18 godina (n=78) liječenih dimetilfumaratom u dozi od 120 mg dvaput na dan tijekom 7 dana, a zatim 240 mg dvaput na dan tijekom preostalog razdoblja liječenja, sigurnosni profil bio je sličan onome prethodno opaženom u odraslih bolesnika.

Dizajn pedijatrijskog kliničkog ispitivanja razlikovao se od placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u odraslih. Stoga se ne može isključiti utjecaj dizajna kliničkog ispitivanja na razlike u broju štetnih događaja između pedijatrijske i odrasle populacije.

U odnosu na odraslu populaciju, u pedijatrijskoj su populaciji češće zabilježeni ($\geq 10\%$) sljedeći štetni događaji:

- 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 sredoprja zabilježeni su u 32% bolesnika liječenih dimetilfumaratom naspram 11% bolesnika liječenih interferonom beta-1a. Među njima, najčešće nuspojave zabilježene uz primjenu dimetilfumarata bile su orofaringealna bol i kašalj.
- Dismenoreja je zabilježena u 17% bolesnica liječenih dimetilfumaratom naspram 7% bolesnica liječenih interferonom beta-1a.

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

U djece u dobi između 10 i 12 godina podaci su ograničeni. Sigurnost i djelotvornost dimetilfumarata u djece mlađe od 10 godina nisu još ustanovljene.

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 nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja dimetilfumaratom. Simptomi opisani u tim slučajevima bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom dimetilfumarata. Nema poznatih terapijskih intervencija koje bi ubrzale eliminaciju dimetilfumarata, niti ima poznatog antidota. U slučaju predoziranja, preporučuje

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]).

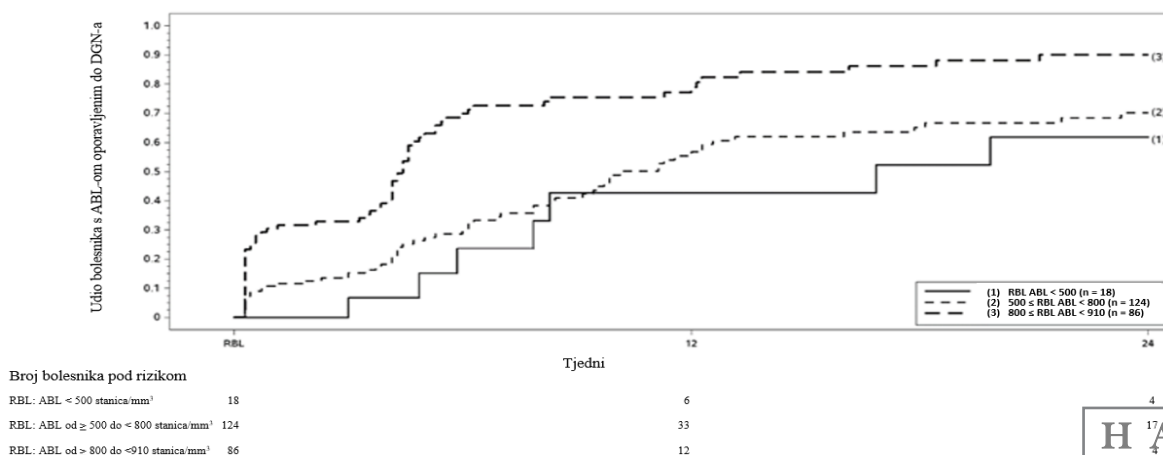
Farmakodinamički učinci

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 proupalnih citokina kao odgovor na upalni podražaj u nekliničkim modelima. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika sa psorijazom, dimetilfumarat je utjecao na fenotipove limfocita preko smanjenja proupalnih citokina (T_H1 , T_H17), a u korist proizvodnje protuupalnih citokina (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), srednja vrijednost broja limfocita smanjila se u prosjeku za otprilike 30% od početne vrijednosti tijekom prve godine liječenja dimetilfumaratom, nakon čega je uslijedio plato. U navedenim ispitivanjima, bolesnike koji su prekinuli liječenje dimetilfumaratom s brojem limfocita ispod donje granice normale (broj limfocita $0,9 \times 10^9/l$), pratilo se do povratka broja limfocita na DGN.

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

Slika 1.: Udio bolesnika u kojih se broj limfocita oporavio do DGN (≥ 910 stanica/ mm^3 / $\geq 0,9 \times 10^9/l$), u odnosu na vrijednost na početku oporavka (RBL), procijenjen na temelju Kaplan-Meierove metode



Tablica 1.: Udio bolesnika (izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom) s blagom limfopenijom (prema RBL-u) procijenjenih da će dosegnuti DGN, na temelju Kaplan-Meierove metode

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 $\geq 0,8 \times 10^9/l$ prema RBL, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

Tablica 2.: Udio bolesnika (izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom) s umjerenom limfopenijom (prema RBL-u) procijenjenih da će dosegnuti DGN, na temelju Kaplan-Meierove metode

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 $\geq 0,5 \times 10^9/l$ prema RBL, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom

Tablica 3.: Udio bolesnika (izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom) s teškom limfopenijom (prema RBL-u) procijenjenih da će dosegnuti DGN, na temelju Kaplan-Meierove metode

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 $ABL < 0,5 \times 10^9/l$ prema RBL, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su dva 2-godišnja, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom 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 prikazane su proširenom ocjenskom ljestvicom onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS), u rasponu od 0 do 5 bodova uključivo, u bolesnika koji su doživjeli barem 1 relaps tijekom godine prije randomizacije ili im je u 6 tjedana prije randomizacije provedena magnetska rezonancija (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 i 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 tijekom 2 godine imali su klinički i statistički značajno smanjenje primarnih mjera ishoda ispitivanja DEFINE (udio bolesnika s relapsom unutar 2 godine) i CONFIRM (godišnja stopa relapsa (engl. *annualised relapse rate*, ARR)).

Godišnja stopa relapsa za glatirameracetat i placebo je bila 0,286 odnosno 0,401 u ispitivanju CONFIRM, što odgovara smanjenju od 29% ($p = 0,013$) za glatirameracetat, u skladu s odobrenim informacijama za propisivanje lijeka.

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 hazarda (95% CI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Udio progresije onesposobljenosti potvrđeno nakon 12 tjedna	0,271	0,164 ^{**}	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
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)

^a Sve analize kliničkih ishoda bile su na populaciji s namjerom liječenja (engl. *intent-to-treat*); ^b MR 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 produžetak ispitivanja u trajanju od 8 godina (ENDORSE). Primarni cilj ispitivanja bio je procjena dugoročne sigurnosti dimetilfumarata u bolesnika s RRMS-om. Od 1736 bolesnika, prosječno je polovica (n=909 (52%)) bila liječena 6 godina ili dulje. 501 bolesnik je kontinuirano kroz sva 3 ispitivanja liječen dimetilfumaratom u dozi od 240 mg dvaput na dan, dok je 249 bolesnika koji su prethodno u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM primali placebo, u ispitivanju ENDORSE liječeno dimetilfumaratom u dozi od 240 mg dvaput na dan. Bolesnici koji su kontinuirano primali dimetilfumarat dvaput na dan, liječeni su do 12 godina.

Tijekom ispitivanja ENDORSE, više od polovice bolesnika liječenih dimetilfumaratom u dozi od 240 mg dvaput na dan nije imalo relaps. U bolesnika kontinuirano liječenih dimetilfumaratom dvaput na dan kroz sva 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. godine trajanja ispitivanja, 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 novoprosirenih 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 prijašnjoj 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 u dobi od 10 do manje od 18 godina. 150 bolesnika bilo je randomizirano tako da su tijekom 96 tjedana primali dimetilfumarat (240 mg dvaput na dan, peroralno) ili interferon beta-1a (30 µg jednom tjedno, intramuskularno). Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika bez novih ili novoprosirenih T2-hiperintenzivnih lezija na MR snimkama mozga u 96. tjednu. Glavna mjera sekundarnog ishoda bila je broj novih ili novoprosirenih T2-hiperintenzivnih lezija 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 novoprosirenih 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 novoprosirenih 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), iznosila 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 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. Prema tome, sve farmakokinetičke analize vezane uz dimetilfumarat, izvedene su s koncentracijama monometilfumarata u plazmi. Farmakokinetički podaci su dobiveni u bolesnika s multiplom sklerozom i u zdravih dobrovoljaca.

Apsorpcija

T_{max} monometilfumarata je 2 - 2,5 sati. Budući da želučanootporne tvrde kapsule sadrže mikrotablete koje su zaštićene želučanootpornom ovojnicom, apsorpcija ne započinje sve dok kapsule ne napuste želudac (općenito manje od 1 sata). Nakon što su bolesnici s multiplom sklerozom uzimali dimetilfumarat u dozi od 240 mg dvaput na dan s hranom, medijan vršne koncentracije (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 - 360 mg). U ispitivanjima u bolesnika s multiplom sklerozom, dvije doze dimetilfumarata od 240 mg su primijenjene u razmaku od 4 sata, kao dio rasporeda doziranja triput na dan. To je dovelo do minimalnog nakupljanja lijeka bez utjecaja na sigurnost, pridonoseći povećanju medijana C_{max} od 12%, u odnosu na doziranje dvaput na dan (1,72 mg/l za doziranje dvaput na dan naspram 1,93 mg/l za doziranje triput na dan).

Hrana nema klinički značajan učinak na izloženost dimetilfumaratu. Međutim, dimetilfumarat treba uzimati 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 dimetilfumarata u dozi od 240 mg varira između 60 l - 90 l. Vežanje monometilfumarata na proteine ljudske plazme općenito je između 27% - 40%.

Biotransformacija

U ljudi, dimetilfumarat je vrlo podložan metabolizmu, 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 sustava citokroma P450 (CYP). Ispitivanje pojedinačnom 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. Daljnji 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 putevi eliminacije su preko bubrega (15,5% doze) i fecesa (0,9% doze).

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

Linearnost

Izloženost dimetilfumaratu povećava se približno proporcionalno dozi nakon pojedinačnih i ponavljajućih doza u ispitivanom rasponu od 120 mg do 360 mg.

Farmakokinetički parametri u posebnim skupinama bolesnika

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

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil dimetilfumarata, primijenjenog u dozi od 240 mg 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).

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Budući da se dimetilfumarat i monometilfumarat metaboliziraju putem esteraza, bez posredovanja sustava CYP450, procjena farmakokinetike u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije provedena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave opisane u nastavku (dijelovi Općenita toksičnost te Reprodukativna i razvojna toksičnost) nisu bile zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su viđene u životinja pri razinama izloženosti sličnim onim kliničkim.

Genotoksičnost

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

Kancerogenost

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

U miševa, incidencija bubrežnog tubularnog karcinoma bila je povećana pri dozi od 75 mg/kg/dan, odnosno pri izloženosti (na temelju 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 dozi od 100 mg/kg/dan, što je približno 2 puta veća izloženost od one koja se postiže u ljudi pri preporučenoj dozi. Nije poznata relevantnost ovih nalaza za procjenu rizika u ljudi.

Incidencija papiloma skvamoznih stanica i karcinoma neželjezanog želuca (predželuca) bila je povećana u miševa pri izloženosti ekvivalentnoj onoj u ljudi te u štakora pri izloženosti manjoj od one u ljudi pri preporučenoj dozi (na temelju AUC). No, predželudac u glodavaca nema ekvivalenta u ljudi.

Općenita toksičnost

Neklinička ispitivanja provedena su u glodavaca, kunića i majmuna sa suspenzijom dimetilfumarata (dimetilfumarat u 0,8%-tnoj 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 pri izloženosti 3 puta većoj od preporučene doze (na temelju AUC). U majmuna koji su dnevne oralne doze dimetilfumarata primali 12 mjeseci, nekroza pojedinih stanica opažena je pri izloženosti 2 puta većoj od preporučene doze (na temelju AUC). Intersticijska fibroza i kortikalna atrofija opažene su pri izloženosti 6 puta većoj od preporučene doze (na temelju AUC). Nije poznata relevantnost ovih nalaza za ljude.

Primijećena je degeneracija seminiferog epitela u testisima štakora i pasa. Nalazi su uočeni u štakora pri izloženosti otprilike ekvivalentnoj preporučenoj dozi i u pasa pri izloženosti 3 puta većoj od preporučene doze (na temelju AUC). Nije poznata relevantnost ovih nalaza za ljude.

U ispitivanjima u trajanju od 3 mjeseca ili duljim, promjene u predželucu miševa i štakora uključivale su hiperplaziju pločastog epitela i hiperkeratozu, upalu te papilome pločastih stanica i karcinome. Predželudac miševa i štakora nema ekvivalenta u ljudi.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Peroralna primjena dimetilfumarata u dozi od 75, 250 i 375 mg/kg/dan u mužjaka štakora prije i za vrijeme parenja, nije imala utjecaja na mušku plodnost do najviše testirane doze (najmanje 2 puta veća izloženost od preporučene doze, na temelju AUC). Peroralna primjena dimetilfumarata u dozi od 25, 100 i 250 mg/kg/dan u ženki štakora prije, za vrijeme parenja, te sve 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 veća izloženost od preporučene doze, na temelju AUC). 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 fetus:majka: 0,48 - 0,64 (štakor); 0,1 (kunić). Nisu zabilježene malformacije pri bilo kojoj dozi dimetilfumarata u štakora ili kunića. Primjena dimetilfumarata u oralnim dozama od 25, 100 i 250 mg/kg/dan gravidnim ženkama štakora tijekom razdoblja organogeneze, rezultirala je nuspojavama kod majke pri izloženosti 4 puta većoj od preporučene doze (na temelju AUC), te niskom težinom fetusa i usporenim okoštavanjem (metatarzalne falange i falange stražnjih nogu) pri izloženosti 11 puta većoj od preporučene doze (na temelju AUC). Manja težina fetusa i odgođeno okoštavanje smatrani su posljedicama toksičnosti za majku (smanjena tjelesna težina i potrošnja hrane).

Peroralna primjena dimetilfumarata u dozi od 25, 75 i 150 mg/kg/dan gravidnim ženkama kunića tijekom organogeneze, nije imala utjecaj na embrifetalni razvoj, ali rezultirala je smanjenjem tjelesne težine majki pri izloženosti 7 puta većoj od preporučene doze te povećanom stopom pobačaja pri izloženosti 16 puta većoj od preporučene doze (na temelju AUC).

Peroralna primjena dimetilfumarata u dozi od 25, 100 i 250 mg/kg/dan ženkama štakora tijekom gravidnosti i laktacije, rezultirala je nižim tjelesnim težinama u F1 potomstvu i kašnjenjem u seksualnom sazrijevanju mužjaka F1 potomstva pri izloženosti 11 puta većoj od preporučene doze (na temelju AUC). Nije bilo utjecaja na plodnost u F1 potomstvu. Manja tjelesna težina potomstva smatrana je 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, sličnu onoj ustanovljenoj u

odraslih životinja. U prvom ispitivanju, dimetilfumarat nije utjecao na razvoj, neurobihevioralno ponašanje ili plodnost u ženki i mužjaka pri primjeni doza do najviše 140 mg/kg/dan (približno 4,6 puta veća izloženost od preporučene doze za ljude, na temelju ograničenih podataka za AUC u pedijatrijskih bolesnika). Slično tome, u drugom ispitivanju na juvenilnim mužjacima štakora, nisu opaženi učinci na reproduktivne organe i pomoćne žlijezde pri primjeni doza dimetilfumarata do najviše 375 mg/kg/dan (približno 15 puta veća izloženost od preporučene pedijatrijske doze, na temelju pretpostavljene vrijednosti AUC). Međutim, u juvenilnih mužjaka štakora uočeni su smanjeni sadržaj minerala i mineralna gustoća kosti femura i lumbalnih kralježaka. Denzitometrijske promjene kostiju opažene su također i u 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 preporučene pedijatrijske doze (na temelju predviđene vrijednosti AUC). Moguća je povezanost između učinaka na kosti i manje tjelesne težine, ali izravni učinak dimetilfumarata se ne može 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 (acidorezistentne mikrotablete)

celuloza, mikrokristalična

karmelozanatrij, umrežena

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

metakrilatna kiselina – metilmetakrilat kopolimer (1:1)

trietilcitrat (E1505)

metakrilatna kiselina - etilakrilat kopolimer (1:1), disperzija 30%

talk (E553b)

simetikon (emulzija 30%)

Ovojnica kapsule

želatina

željezov oksid, žuti (E172)

titanijev dioksid (E171)

FD&C blue (E133)

željezov oksid, crni (E172)

Otisak na kapsuli (crna tinta)

šelak

propilenglikol

željezov oksid, crni (E172)

kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tvrde želučanootporne kapsule od 120 mg: 14 kapsula u PVC/PVDC-Al blister pakiranjima.
Tvrde želučanootporne kapsule od 240 mg: 56 kapsula u PVC/PVDC-Al blister pakiranjima.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10000 Zagreb

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

Xynito 120 mg: HR-H-804353259
Xynito 240 mg: HR-H-236825706

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. srpnja 2024.