

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Dimetex
120 mg
240 mg

gastrorezistentna kapsula, tvrda
INN: dimetil fumarat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dimetex, 120 mg, gastrorezistentna kapsula, tvrda
Jedna gastrorezistentna kapsula, tvrda sadrži 120 mg dimetil fumarata.

Dimetex, 240 mg, gastrorezistentna kapsula, tvrda
Jedna gastrorezistentna kapsula, tvrda sadrži 240 mg dimetil fumarata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna kapsula, tvrda.

Dimetex, 120 mg, gastrorezistentna kapsula, tvrda
Tvrde želatinske kapsule, 21,4 mm, zelene kape i bijelog tijela sa crnim mastilom štampanim „DMF 120” na tijelu kapsule.
Sadržaj kapsule: bijele do skoro bijele mikro tablete.

Dimetex, 240 mg, gastrorezistentna kapsula, tvrda
Tvrde želatinske kapsule, 21,4 mm, zelene kape i bijelog tijela sa crnim mastilom štampanim „DMF 240” na tijelu kapsule.
Sadržaj kapsule: bijele do skoro bijele mikro tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Dimetex je indikovano za liječenje odraslih i pedijatrijskih pacijenata u dobi od 13 i više godina sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti pod nadzorom ljekara sa iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Doziranje

Početna doza je 120 mg dva puta dnevno. Nakon 7 dana, dozu treba povećati na preporučenu dozu održavanja od 240 mg dva puta dnevno (vidjeti odjeljak 4.4).

Pacijent ne treba da uzima duplu dozu kako bi nadoknadio propuštenu dozu. Pacijent smije uzeti propuštenu dozu samo ako je između doza proteklo 4 sata. U suprotnom, potrebno je sačekati sledeće doziranje.

Privremeno smanjenje doze na 120 mg dva puta dnevno može smanjiti pojavu naleta crvenila praćenih osjećajem vrućine i gastrointestinalnih neželjenih reakcija. U okviru mjesec dana mora da se nastavi sa preporučenom dozom održavanja od 240 mg dva puta dnevno.

Lijek Dimetex treba uzimati sa hranom (vidjeti odjeljak 5.2). Uzimanje lijeka Dimetex sa hranom može poboljšati podnošljivost kod pacijenata koji imaju nalete crvenila praćene osjećajem vrućine ili gastrointestinalne neželjene reakcije (vidjeti odjeljke 4.4, 4.5 i 4.8).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

U kliničkim ispitivanjima sa lijekom Dimetex bila je ograničena izloženost pacijenata uzrasta od 55 godina i starijih i nije bio uključen dovoljan broj pacijenata uzrasta od 65 godina i starijih kako bi bilo moguće utvrditi da li pacijenti ovog uzrasta reaguju drugačije od mlađih pacijenata (vidjeti odjeljak 5.2). Prema načinu djelovanja aktivne supstance nema teorijskih razloga za prilagođavanje doze kod starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Lijek Dimetex nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Na osnovu kliničkih farmakoloških ispitivanja, nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 5.2). Oprez je potreban kod terapije pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Doziranje je isto kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata od 13 godina i starijih.

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni lijeka kod djece između 10 i 12 godina starosti. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Bezbednost i efikasnost primjene lijeka Dimetex kod djece mlađe od 10 godina nisu još utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lijek Dimetex je namijenjen za oralnu primjenu.

Kapsulu treba progutati cijelu. Kapsulu ili njen sadržaj se ne smiju drobiti, dijeliti, rastvoriti, sisati ili žvakati, jer acidorezistentni omotač mikro tableta sprječava iritirajuće dejstvo na crijeva.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1. Suspektna ili potvrđena progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Krvne/laboratorijske analize

Funkcija bubrega

U kliničkim ispitivanjima kod osoba na terapiji dimetil fumaratom primijećene su promjene u vrijednostima laboratorijskih analiza za ispitivanje funkcije bubrega (vidjeti odjeljak 4.8). Nisu poznate kliničke implikacije ovih promjena. Procjena funkcije bubrega (npr. koncentracije kreatinina, azotne uree u krvi, analiza urina) se preporučuje prije započinjanja terapije, nakon 3 i 6 mjeseci terapije, a nakon toga svakih 6 do 12 mjeseci i kako je klinički indikovano.

Funkcija jetre

Terapija dimetil fumaratom može dovesti do oštećenja funkcije jetre uslijed primjene lijeka, uključujući povećanje vrijednosti enzima jetre (≥ 3 puta iznad gornje granice normale (GGN)) i povećanje koncentracije ukupnog bilirubina (≥ 2 GGN). Te promjene mogu nastupiti odmah, nakon nekoliko nedjelja ili nakon dužeg vremena. Povlačenje neželjenih reakcija primijećeno je nakon prekida liječenja. Prije započinjanja terapije i tokom terapije preporučuje se određivanje vrijednosti aminotransferaza u serumu (npr. alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST)) i koncentracije ukupnog bilirubina, kako je klinički indikovano.

Limfociti

Pacijenti na terapiji lijekom Dimetex mogu razviti limfopeniju (vidjeti odjeljak 4.8). Prije započinjanja terapije lijekom Dimetex mora se provjeriti kompletna krvna slika, uključujući limfocite.

Ako se utvrdi da je broj limfocita ispod normalnog raspona, potrebno je uraditi detaljnu analizu potencijalnih uzroka prije započinjanja terapije lijekom Dimetex. Dimetil fumarat nije ispitivan kod pacijenata sa već postojećim malim brojem limfocita pa je potreban oprez pri liječenju ovih pacijenata. Terapija lijekom Dimetex se ne smije započinjati kod pacijenata sa teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/L$).

Kompletna krvna slika, uključujući limfocite, mora se provjeravati svaka 3 mjeseca nakon početka terapije.

Zbog povećanog rizika od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), kod pacijenata sa limfopenijom preporučuju se sledeće dodatne mjere opreza:

- Terapiju lijekom Dimetex potrebno je prekinuti kod pacijenata sa dugotrajnom teškom limfopenijom (broj limfocita $< 0,5 \times 10^9/L$) koja traje duže od 6 mjeseci.
- Odnos koristi i rizika terapije lijekom Dimetex treba razmotriti kod pacijenata sa neprekidnim umjerenim smanjenjem apsolutnog broja limfocita $\geq 0,5 \times 10^9/L$ i $< 0,8 \times 10^9/L$ u trajanju dužem od 6 mjeseci
- Kod pacijenata sa brojem limfocita ispod donje granice normalnih vrijednosti definisane referentnim rasponom lokalne laboratorije, preporučuje se redovno praćenje apsolutnog broja limfocita. Treba razmotriti dodatne faktore koji mogu povećati individualni rizik od PML (vidjeti dio o PML nastavku).

Broj limfocita treba pratiti do oporavka. Nakon oporavka i u odsustvu alternativnih opcija liječenja, odluka da li će se ponovo početi sa primjenom lijeka Dimetex nakon prekida liječenja treba da bude zasnovana na kliničkoj procjeni.

Magnetna rezonanca (MR)

Prije započinjanja terapije lijekom Dimetex, početni MR nalaz (urađen obično u okviru 3 mjeseca), treba da bude dostupan kao referenca. Potrebu za daljim MR snimanjem treba razmotriti u skladu sa nacionalnim i lokalnim preporukama. MR snimanje se može smatrati kao dio pojačanog nadzora kod pacijenata za koje se smatra da imaju povećan rizik od PML-a. U slučaju kliničke sumnje na PML, treba odmah uraditi MR pregled u dijagnostičke svrhe.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

PML je prijavljena kod pacijenata na terapiji lijekom Dimetex (vidjeti odjeljak 4.8). PML je oportunistička infekcija uzrokovana *John-Cunningham* virusom (JCV), koja može imati smrtni ishod

ili može dovesti do teškog invaliditeta.

Do slučajeva PML došlo je tokom primjene dimetilfumarata i drugih lijekova koji sadrže fumarate u stanju limfopenije (broj limfocita ispod donje granice normalnih vrijednosti). Čini se da dugotrajna umjerena do teška limfopenija povećava rizik za nastanak PML uz istovremenu primjenu lijeka Dimetex, ali se rizik ne može isključiti ni kod pacijenata sa blagom limfopenijom.

Dodatni faktori koji bi mogli doprinijeti povećanom riziku za nastanak PML u stanju limfopenije su:

- trajanje terapije lijekom Dimetex. Slučajevi PML su se pojavili nakon približno 1 do 5 godina terapije, mada tačna povezanost sa trajanjem terapije nije poznata;
- značajna smanjenja broja T ćelija CD4+ i naročito CD8+, koje su važne za imunsku odbranu (vidjeti odjeljak 4.8);
- prethodna imunosupresivna ili imunomodulatorna terapija (vidjeti u nastavku).

Ljekari moraju procijeniti stanje svojih pacijenata kako bi utvrdili da li simptomi ukazuju na neurološku disfunkciju i, ako je tako, da li su ti simptomi tipični za MS ili možda ukazuju na PML.

Kod pojave prvog znaka ili simptoma koji ukazuje na PML, treba prekinuti primjenu lijeka Dimetex i sprovesti odgovarajuće dijagnostičke procjene, uključujući utvrđivanje DNK JCV u cerebrospinalnoj tečnosti metodom kvantitativne lančane reakcije polimeraze (PCR). Simptomi PML mogu biti slični onima kod relapsa MS. Tipični simptomi povezani sa PML su raznovrsni, razvijaju se danima do nedjeljama, a uključuju progresivnu slabost na jednoj strani tijela ili nespretnost udova, poremećaj vida i promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji što dovodi do konfuzije i promjene ličnosti. Ljekari moraju obratiti posebnu pažnju na simptome koji ukazuju na PML, a koje pacijent možda neće primijetiti. Pacijente takođe treba savjetovati da obavijeste svog partnera ili njegovatelje o svom liječenju, jer oni mogu primijetiti simptome kojih pacijent nije svjestan.

PML se može javiti samo u prisustvu JCV infekcije. Potrebno je uzeti u obzir da uticaj limfopenije na preciznost testiranja na anti-JCV antitijela u serumu nije ispitan kod pacijenata koji su na terapiji dimetil fumaratom. Potrebno je imati na umu i da negativan test na anti-JCV antitela (u prisustvu normalnog broja limfocita) ne isključuje mogućnost naknadne JCV infekcije.

Ako se kod pacijenta razvije PML, treba trajno prekinuti terapiju lijekom Dimetex.

Prethodne imunosupresivne ili imunomodulatorne terapije

Nisu sprovedena ispitivanja procjene efikasnosti i bezbjednosti lijeka Dimetex kod pacijenata koji prelaze sa druge terapije koja modifikuje tok bolesti, na lijek Dimetex. Prethodna imunosupresivna terapija može doprinijeti razvoju PML kod pacijenata koji su na terapiji dimetil fumaratom.

Slučajevi PML su zabilježeni kod pacijenata koji su prethodno bili na terapiji natalizumabom, za koje je PML utvrđeni rizik. Ljekari moraju imati na umu da slučajevi PML do kojih je došlo nakon nedavnog prekida terapije natalizumabom možda ne uključuju limfopeniju.

Pored toga, do većine potvrđenih slučajeva PML povezanih sa lijekom Dimetex došlo je kod pacijenata koji su prethodno primali imunomodulatornu terapiju.

Kada pacijent prelazi sa druge terapije koja modifikuje tok bolesti na lijek Dimetex, treba razmotriti poluvrijeme eliminacije i mehanizam djelovanja druge terapije, kako bi se izbjegao aditivan imuni efekat, dok se istovremeno smanjuje rizik od reaktivacije MS-a.

Preporučuje se analiza kompletne krvne slike prije započinjanja primjene lijeka Dimetex i redovno tokom terapije (vidjeti odjeljak „Krvne/laboratorijske analize” u prethodnom tekstu).

Teško oštećenje funkcije bubrega i jetre

Lijek Dimetex nije ispitan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, pa je potreban oprez pri liječenju ovih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.2).

Teška aktivna bolest gastrointestinalnog trakta

**Odobreno
ALMBIH
20.12.2024.**

Lijek Dimetex nije ispitivan kod pacijenata sa teškom aktivnom bolešću gastrointestinalnog trakta, pa je potreban oprez pri liječenju ovih pacijenata.

Naleti crvenila

U kliničkim ispitivanjima kod 34% pacijenata na terapiji lijekom Dimetex pojavili su se naleti crvenila. Kod većine pacijenata bili su blagog ili umjerenog intenziteta. Podaci iz ispitivanja kod zdravih ispitanika ukazuju na to da je pojava naleta crvenila povezana sa dimetil fumaratom najvjerovatnije posredovana prostaglandinima. Kratkotrajna primjena 75 mg acetilsalicilne kiseline bez acidorezistentnog omotača može imati povoljan efekat kod pacijenata sa nepodnošljivim naletima crvenila (vidjeti odjeljak 4.5). U dva ispitivanja kod zdravih ispitanika, smanjile su se učestalost i ozbiljnost naleta crvenila u periodu doziranja.

U kliničkim ispitivanjima 3 od ukupno 2560 pacijenata na terapiji dimetil fumaratom, imali su ozbiljne simptome naleta crvenila, koji su vjerovatno bili reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije. Ti događaji nisu bili opasni po život, ali su iziskivali hospitalizaciju. Propisivači i pacijenti treba da obrate pažnju na tu mogućnost u slučaju pojave teških reakcija crvenila (vidjeti odjeljke 4.2, 4.5 i 4.8).

Anafilaktičke reakcije

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi anafilakse/anafilaktoidne reakcije nakon primjene lijeka Dimetex. Simptomi mogu uključivati dispneju, hipoksiju, hipotenziju, angioedem, osip ili urtikariju. Mehanizam kojim dimetil fumarat izaziva anafilaksu nije poznat. Te reakcije uglavnom nastaju nakon primjene prve doze, ali se takođe mogu pojaviti u bilo kom trenutku tokom terapije i mogu biti ozbiljne i životno ugrožavajuće. Pacijente je potrebno savjetovati da prekinu sa primjenom lijeka Dimetex i da potraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko primijete znake ili simptome anafilakse. Ne smije se ponovno započeti terapija (vidjeti odjeljak 4.8).

Infekcije

U placebo kontrolisanim ispitivanjima faze 3 učestalost infekcija (60% u odnosu na 58%) i ozbiljnih infekcija (2% u odnosu na 2%) bila je slična kod pacijenata koji su bili na terapiji lijekom Dimetex ili placebo.

Međutim, ako pacijent razvije ozbiljnu infekciju zbog imunomodulatornih svojstava lijeka Dimetex (vidjeti odjeljak 5.1), mora se razmotriti prekid liječenja lijekom Dimetex i procijeniti potencijalna korist i rizik prije ponovnog započinjanja terapije. Pacijenti koji primaju dimetil fumarat moraju biti upućeni da ljekaru prijave simptome infekcije. Pacijenti sa ozbiljnim infekcijama ne smiju započeti terapiju lijekom Dimetex sve dok se infekcija(e) ne sanira.

Nije zabilježena povećana učestalost ozbiljnih infekcija kod pacijenata sa brojem limfocita $< 0,8 \times 10^9/L$ ili $< 0,5 \times 10^9/L$ (vidjeti odjeljak 4.8). Ako se terapija nastavi u prisustvu umjerene do teške produžene limfopenije, rizik od oportunističke infekcije, uključujući PML ne može biti isključen (vidjeti odjeljak 4.4, pododjeljak PML).

Herpes zoster infekcije

Tokom primjene lijeka Dimetex pojavili su se slučajevi herpes zostera. Većina slučajeva nije bila ozbiljne prirode, ali prijavljeni su i ozbiljni slučajevi, uključujući diseminovani oblik herpes zoster infekcije, očni herpes zoster, ušni herpes zoster, neurološku herpes zoster infekciju, meningoencefalitis uzrokovan herpes zosterom i meningomijelitis uzrokovan herpes zosterom. Ovi događaji se mogu pojaviti u bilo kom trenutku tokom terapije. Pacijente koji uzimaju lijek Dimetex potrebno je pratiti zbog pojave znakova i simptoma herpes zostera, naročito ako je istovremeno prisutna i limfocitopenija. U slučaju pojave infekcije herpes zosterom, potrebno je primijeniti odgovarajuću terapiju. Kod pacijenata sa ozbiljnim herpes zoster infekcijama potrebno je razmotriti prekid terapije lijekom Dimetex dok se infekcija ne izliječi (vidjeti odjeljak 4.8).

Započinjanje terapije

Terapiju lijekom Dimetex treba započeti postepeno kako bi se smanjila pojava naleta crvenila i gastrointestinalnih neželjenih reakcija (vidjeti odjeljak 4.2).

Fanconi-jev sindrom

Prijavljeni su slučajevi Fanconi-jevog sindroma povezani sa primjenom lijeka koji sadrži dimetil fumarat u kombinaciji sa drugim estrima fumarne kiseline. Rano dijagnostikovanje Fanconi-jevog sindroma i prekid terapije dimetil fumaratom važni su za sprječavanje nastanka oštećenja funkcije bubrega i osteomalacije, jer je ovaj sindrom obično reverzibilan. Njegovi najvažniji znakovi su: proteinurija, glikozurija (uz normalne koncentracije šećera u krvi), hiperaminoacidurija i fosfaturija (može biti prisutna istovremeno sa hipofosfatemijom). Progresija može uključivati simptome kao što su poliurija, polidipsija i slabost proksimalnih mišića. U rijetkim slučajevima može se pojaviti hipofosfatemijska osteomalacija sa nelokalizovanim bolovima u kostima, povećane vrijednosti alkalne fosfataze u serumu i stres frakturama. Važno je imati na umu da se Fanconi-jev sindrom može pojaviti i bez povećane vrijednosti kreatinina ili smanjene brzine glomerularne filtracije. U slučaju pojave nejasnih simptoma, potrebno je uzeti u obzir Fanconi-jev sindrom i sprovesti odgovarajuća ispitivanja.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antineoplastične, imunosupresivne ili kortikosteroidne terapije

Lijek Dimetex nije ispitan u kombinaciji sa antineoplastičnim ili imunosupresivnim terapijama pa je zbog toga potreban oprez tokom istovremene primjene. U kliničkim ispitivanjima multiple skleroze, istovremeno liječenje relapsa kratkotrajnom intravenskom primjenom kortikosteroida nije bilo povezano sa klinički relevantnim porastom infekcije.

Vakcine

Tokom terapije lijekom Dimetex može se razmotriti istovremena vakcinacija mrtvim vakcinama prema nacionalnom programu vakcinisanja. U kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 71 pacijenta sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom, pacijenti koji su primali dimetil fumarat u dozi od 240 mg dvaput dnevno tokom najmanje 6 mjeseci (n=38) ili nepegilovani interferon tokom najmanje 3 mjeseca (n=33) razvili su uporediv imunski odgovor (definisan kao povećanje titra nakon vakcinisanja za ≥ 2 puta u odnosu na onaj prije vakcinisanja) na toksoid tetanusa (*recall* antigen) i polisaharidnu konjugovanu vakcinu protiv meningokoka tipa C (novi antigen), dok je imunski odgovor na različite serotipove nekonjugovane 23-valentne polisaharidne vakcine protiv pneumokoka (antigen nezavistan od T ćelija) varirao u obe terapijske grupe. Pozitivan imunski odgovor definisan kao povećanje titra antitijela za ≥ 4 puta na te tri vakcine, postignut je kod manjeg broja pacijenata u obe terapijske grupe. Zabilježen je nešto veći broj pacijenata sa odgovorom na toksoid tetanusa i pneumokokni polisaharid serotipa 3 u grupi koja je primala nepegilovani interferon.

Nema dostupnih kliničkih podataka o efikasnosti i bezbjednosti živih atenuisanih vakcina kod pacijenata koji uzimaju lijek Dimetex. Žive vakcine mogu predstavljati povećan rizik od kliničke infekcije i ne treba ih davati pacijentima na terapiji lijekom Dimetex, osim u izuzetnim slučajevima, kada se smatra da je ovaj potencijalni rizik manji od rizika za pojedinca, ako se ne vakciniše.

Ostali derivati fumarne kiseline

Tokom terapije lijekom Dimetex treba izbjegavati istovremenu upotrebu (topikalnu ili sistemsku) drugih derivata fumarne kiseline.

Kod ljudi, esteraze intenzivno metabolišu dimetil fumarat prije nego što dođe u sistemsku cirkulaciju i dalji metabolizam se odvija kroz ciklus trikarboksilne kiseline, bez posredovanja sistema citohroma P450 (CYP). Nisu identifikovane potencijalne opasnosti od interakcije lijekova u *in vitro* ispitivanjima inhibicije i indukcije CYP-a, ispitivanju p-glikoproteina ili ispitivanjima vezivanja dimetil fumarata i monometil fumarata (primarni metabolit dimetil fumarata) za proteine.

Uticaji drugih lijekova na dimetil fumarat

Uobičajeno primjenjivani lijekovi kod pacijenata sa multiplom sklerozom, intramuskularni interferon beta-1a i glatiramer acetat, klinički su ispitani na potencijalne interakcije sa dimetil fumaratom i pokazalo se da nisu promijenili farmakokinetički profil dimetil fumarata.

Dokazi iz ispitivanja na zdravim ispitanicima ukazuju na to da je pojava naleta crvenila povezana sa lijekom Dimetex najvjerojatnije posredovana prostaglandinima. U dva ispitivanja na zdravim ispitanicima, primjena 325 mg (ili ekvivalenta) acetilsalicilatne kiseline bez acidorezistentnog omotača, 30 minuta pre primene leka Dimetex, tokom 4 dana odnosno tokom 4 nedjelje doziranja, nije promijenila farmakokinetički profil lijeka Dimetex. Kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom potrebno je razmotriti moguće rizike povezane sa upotrebom acetilsalicilne kiseline prije nego što se ona primijeni istovremeno sa lijekom Dimetex. Dugotrajna (>4 nedjelje) neprekidna upotreba acetilsalicilatne kiseline nije ispitana (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.8).

Istovremena terapija nefrotoksičnim lijekovima (kao što su aminoglikozidi, diuretici, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi ili litijum) može povećati potencijal neželjenih reakcija na bubrege (npr. proteinuriju, vidjeti odjeljak 4.8) kod pacijenata koji uzimaju dimetil fumarat (vidjeti odjeljak 4.4 Krvne/laboratorijske analize).

Konzumiranje umjerenih količina alkohola nije imalo uticaja na izloženost dimetil fumarata i nije bilo povezano sa povećanjem neželjenih reakcija. Konzumiranje velikih količina jakih alkoholnih pića (više od 30 vol. % alkohola) treba izbjegavati sat vremena nakon uzimanja lijeka Dimetex, jer alkohol može dovesti do povećanja učestalosti gastrointestinalnih neželjenih reakcija.

Uticaj dimetil fumarata na druge lijekove

In vitro ispitivanja indukcije CYP-a nisu pokazala interakciju između lijeka Dimetex i oralnih kontraceptiva. U jednom *in vivo* ispitivanju istovremena primjena lijeka Dimetex sa kombinovanim oralnim kontraceptivima (norgestimat i etinilestradiol) nije značajno promijenila izloženost oralnim kontraceptivima. Iako nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, uticaj lijeka Dimetex na izloženost ovim kontraceptivima se ne očekuje.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedene su samo kod odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Određena količina podataka kod trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoća) dostupna je iz registra trudnoća i spontanijeh prijavi nakon stavljanja lijeka u promet. Registar trudnoća za lijek Dimetex sadrži prospektivno prikupljene podatke o 289 ishoda trudnoća kod pacijentica sa MS-om koje su bile izložene dimetil fumaratu. Međutim trajanje izloženosti dimetil fumaratu iznosio je 4,6 sedmica gestacije uz ograničenu izloženost nakon šeste sedmice gestacije (44 ishoda trudnoća). Izloženost dimetil fumaratu tokom tako rane trudnoće ukazuje da dimetil fumarat ne uzrokuje malformacije ili da nema fetoneonatalni toksični efekat u poređenju sa opštom populacijom. Nije poznat rizik dugotrajne izloženosti dimetil fumaratu ili izloženost u kasnijim fazama trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3). Ne preporučuje se upotreba lijeka Dimetex tokom trudnoće. Lijek Dimetex se može primjenjivati tokom trudnoće samo ako je to neophodno i ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se dimetil fumarat ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/odojče. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili terapiju lijekom Dimetex. Potrebno je uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o dejstvu dimetil fumarata na plodnost kod ljudi. Podaci iz pretkliničkih ispitivanja ne ukazuju na to da bi dimetil fumarat mogao biti povezan sa povećanim rizikom od smanjenja plodnosti (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek Dimetex nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, ali se tokom kliničkih studija nisu javili efekti koji bi uticali na ove sposobnosti.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije su naleti crvenila (35%) i gastrointestinalne tegobe (npr. dijareja (14%), mučnina (12%), bol u stomaku (10%), bol u gornjem dijelu stomaka (10%)). Naleti crvenila i gastrointestinalne tegobe imaju tendenciju da se jave rano tokom terapije (prvenstveno tokom prvog mjeseca), a pacijenti kod kojih se pojave naleti crvenila i gastrointestinalne tegobe, mogu i dalje da ih povremeno imaju tokom čitavog perioda trajanja terapije lijekom Dimetex. Najčešće prijavljene neželjene reakcije koje su dovele do prekida liječenja su naleti crvenila (3%) i gastrointestinalne tegobe (4%).

U placebo kontrolisanim i nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3, ukupno 2513 pacijenata je uzimalo lijek Dimetex tokom razdoblja do 12 godina, s ukupnom izloženosti koja je ekvivalent 11318 pacijent-godina. Ukupno je 1169 pacijenata uzimalo lijek Dimetex najmanje 5 godina, dok je 426 pacijenata uzimalo lijek Dimetex najmanje 10 godina. Iskustvo u nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima u skladu je sa iskustvom dobijenim u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije, koje proizilaze iz kliničkih studija, postmarketinških studija bezbjednosti i spontanog prijavljivanja prikazane su u tabeli u nastavku.

Neželjene reakcije su prikazane po preporučenoj MedDRA terminologiji prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Učestalost neželjenih reakcija je izražena prema sledećim kategorijama:

- veoma često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
- veoma rijetko ($< 1/10000$)
- nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjena reakcija	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	gastroenteritis	Često
	progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)	Nepoznata učestalost
	herpes zoster	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	limfopenija	Često
	leukopenija	Često
	trombocitopenija	Povremeno
Poremećaji imunskog sistema	preosjetljivost	Povremeno
	anafilaksa	Nepoznata učestalost
	dispneja	Nepoznata učestalost
	hipoksija	Nepoznata učestalost

Odobreno
ALMBIH
20.12.2024.

	hipotenzija	Nepoznata učestalost
	angioedem	Nepoznata učestalost
Poremećaji nervnog sistema	osjećaj žarenja	Često
Vaskularni poremećaji	naleti crvenila	Veoma često
	naleti vrućine	Često
Poremećaji respiratornog sistema, torakalnog sistema i medijastinuma	rinoreja	Nepoznata učestalost
Gastrointestinalni poremećaji	proliv	Veoma često
	mučnina	Veoma često
	bol u gornjem dijelu stomaka	Veoma često
	bol u stomaku	Veoma često
	povraćanje	Često
	dispepsija	Često
	gastritis	Često
	gastrointestinalni poremećaj	Često

**Odobreno
ALMBIH
20.12.2024.**

Hepatobilijarni poremećaji	povećana vrijednost aspartat aminotransferaza	Često
	povećana vrijednost alanin aminotransferaza	Često
	oštećenje jetre usled primjene lijeka	Nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	Često
	osip	Često
	eritem	Često
	alopecija	Često
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	proteinurija	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	osjećaj vrućine	Često
Ispitivanja	ketoni izmjereni u urinu	Veoma često
	prisustvo albumina u urinu	Često
	smanjen broj bijelih krvnih ćelija	Često

Opis odabranih neželjenih reakcija

Naleti crvenila

U placebo kontrolisanim ispitivanjima, učestalost naleta crvenila (34% u odnosu na 4%) odnosno naleta vrućine (7% u odnosu na 2%) bila je povećana kod pacijenata na terapiji lijekom Dimetex u poređenju sa placebo. Naleti crvenila su obično opisani kao crvenilo ili nalet vrućine, ali može uključiti i druge promjene (npr. toplinu, crvenilo, svrab i osjećaj žarenja). Pojave naleta crvenila uglavnom se javljaju rano u toku terapije (prvenstveno tokom prvog mjeseca) i kod pacijenata kod kojih se javljaju mogu se ponavljati sa prekidima tokom čitavog perioda terapije lijekom Dimetex. Kod većine ovih pacijenata, pojave naleta crvenila su bile blage ili umjerene. Ukupno 3% pacijenata koji su bili na terapiji lijekom Dimetex je prekinulo terapiju zbog naleta crvenila. Učestalost ozbiljnog naleta crvenila, koje se može okarakterisati kao generalizovani eritem, osip i/ili pruritus, primijećena je kod manje od 1% pacijenata na terapiji lijekom Dimetex (vidjeti odjeljke 4.2, 4.4 i 4.5).

Gastrointestinalne tegobe

Učestalost gastrointestinalnih tegoba (npr. proliv [14% u odnosu na 10%], mučnina [12% u odnosu na 9%], bol u gornjem dijelu stomaka [10% u odnosu na 6%], bol u stomaku [9% u odnosu na 4%], povraćanje [8% u odnosu na 5%] i dispepsija [5% u odnosu na 3%]) bila je povećana kod pacijenata koji su bili na terapiji lijekom Dimetex u odnosu na placebo. Gastrointestinalne tegobe uglavnom se javljaju rano u toku terapije (prvenstveno tokom prvog mjeseca) i kod pacijenata kod kojih se javljaju mogu se ponavljati sa prekidima i tokom čitavog perioda terapije dimetil fumaratom. Kod većine pacijenata kod kojih su se javile gastrointestinalne tegobe, one su bile blage ili umjerene. Četiri procenta (4%) pacijenata koji su bili na terapiji lijekom Dimetex prekinulo je terapiju zbog gastrointestinalnih tegoba. Učestalost ozbiljnih gastrointestinalnih tegoba, uključujući gastroenteritis i gastritis, primijećena je kod 1% pacijenata na terapiji lijekom Dimetex (vidjeti odjeljak 4.2).

Funkcija jetre

Na osnovu podataka iz placebo kontrolisanih ispitivanja, većina pacijenata sa povećanim vrijednostima transaminazama jetre imala je vrijednosti transaminaza jetre 3 puta manje od gornje granice normale (GGN). Povećana učestalost povećanja vrijednosti transaminaza jetre kod pacijenata koji su bili na terapiji lijekom Dimetex u odnosu na placebo primijećena je uglavnom tokom prvih 6 mjeseci terapije. Povećanje vrijednosti alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze ≥ 3 puta od GGN, primijećeno je kod 5% odnosno 2% pacijenata koji su primali placebo i kod 6% i 2% pacijenata na terapiji lijekom Dimetex. Prekid terapije zbog povećanih

vrijednosti transaminaza jetre bio je < 1% i sličan kod pacijenata na terapiji lijekom Dimetex ili placebo. U placebo kontrolisanim ispitivanjima nisu primijećena povećanja vrijednosti transaminaza ≥ 3 puta GGN sa istovremeno povećanim vrijednostima ukupnog bilirubina > 2 puta GGN.

Povećanje vrijednosti enzima jetre i slučajevi oštećenja jetre uslijed primjene lijeka (povećanja vrijednosti transaminaza ≥ 3 puta GGN uz istovremena povećanja vrijednosti ukupnog bilirubina > 2 puta GGN) prijavljeni su u postmarketinškom praćenju primjene lijeka Dimetex nakon stavljanja lijeka u promet, a nestali su sa prestankom terapije.

Limfopenija

Većina pacijenata (> 98%) u placebo kontrolisanim ispitivanjima je imala normalne vrijednosti broja limfocita prije započinjanja terapije. Nakon terapije lijekom Dimetex, srednja vrijednost broja limfocita smanjivala se tokom prve godine, nakon čega je uslijedio plato. U prosjeku se broj limfocita smanjio za oko 30% od početne vrijednosti. Srednja vrijednost i medijana broja limfocita ostali su u granicama normale. Vrijednosti broja limfocita < $0,5 \times 10^9/L$ primijećene su kod < 1% pacijenata na terapiji placebo i kod 6% pacijenata na terapiji lijekom Dimetex. Broj limfocita < $0,2 \times 10^9/L$ primijećen je kod jednog pacijenta na terapiji lijekom Dimetex ni kod jednog pacijenta na terapiji placebo.

U kliničkim studijama (kontrolisanim i nekontrolisanim), 41% pacijenata koji su bili na terapiji lijekom Dimetex imalo je limfopeniju (definisanu u tim ispitivanjima kao < $0,91 \times 10^9/L$). Blaga limfopenija (broj $\geq 0,8 \times 10^9/L$ i < $0,91 \times 10^9/L$) primijećena je kod 28% pacijenata; umjerena limfopenija (broj $\geq 0,5 \times 10^9/L$ i < $0,8 \times 10^9/L$) u trajanju od najmanje šest mjeseci primijećena je kod 11% pacijenata, a teška limfopenija (broj < $0,5 \times 10^9/L$) u trajanju od najmanje šest mjeseci primijećena je kod 2% pacijenata. U grupi sa teškom limfopenijom, kod većine broj limfocita je ostao < $0,5 \times 10^9/L$ tokom nastavka terapije.

Pored toga, u nekontrolisanoj, prospektivnoj studiji sprovedenoj nakon stavljanja lijeka u promet, u 48. nedelji terapije lijekom Dimetex (n=185), broj T ćelija CD4+ smanjio se umjereno (broj od $\geq 0,2 \times 10^9/L$ do < $0,4 \times 10^9/L$) ili ozbiljno (< $0,2 \times 10^9/L$) kod do 37% odnosno 6% pacijenata, dok su T ćelije CD8+ češće bile smanjene kod do 59% pacijenata sa brojem ćelija < $0,2 \times 10^9/L$ i 25% pacijenata sa brojem ćelija < $0,1 \times 10^9/L$. U kontrolisanim i nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima, pacijent sa brojem limfocita ispod donje granice normale (DGN), koji su prekinuli liječenje lijekom Dimetex pratilo se do povratka broja limfocita na DGN (vidjeti dio 5.1).

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Kod pacijenata koji su na terapiji lijekom Dimetex prijavljeni su slučajevi infekcije *John-Cunningham* virusom (JCV) koja je prouzrokovala progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML) (vidjeti odjeljak 4.4). PML može biti sa smrtnim ishodom ili prouzrokovati tešku invalidnost. U jednom od kliničkih ispitivanja, jedan pacijent koji je uzimao dimetil fumarat razvio je PML u stanju dugotrajne teške limfopenije (broj limfocita najčešće < $0,5 \times 10^9/L$ tokom 3,5 godina), sa smrtnim ishodom. U postmarketinškom praćenju nakon stavljanja lijeka u promet, PML se takođe javila u prisustvu umjerene i blage limfopenije (> $0,5 \times 10^9/L$ do vrijednosti ispod donje granice normalnih vrijednosti definisane referentnim rasponom lokalne laboratorije).

U nekoliko slučajeva PML u kojima su podgrupe T ćelija provjerene u vrijeme dijagnoze PML, T ćelije CD8+ su bile smanjene na < $0,1 \times 10^9/L$, dok je smanjenje broja T ćelija CD4+ variralo (u rasponu od < $0,05$ do $0,5 \times 10^9/L$) i bilo u korelaciji sa ukupnom težinom limfopenije (od < $0,5 \times 10^9/L$ do vrednosti ispod donje granice normalnih vrijednosti). Posledično je odnos ćelija CD4+/CD8+ kod ovih pacijenata bio povišen.

Čini se da dugotrajna umjerena do teška limfopenija povećava rizik od PML uz primjenu lijeka Dimetex, međutim, PML se takođe javlja i kod pacijenata sa blagom limfopenijom. Pored toga, većina slučajeva PML u postmarketinškom praćenju nakon stavljanja lijeka u promet javila se kod pacijenata uzrasta iznad 50 godina.

Infekcije virusom herpes zoster

Tokom primjene lijeka Dimetex prijavljeni su slučajevi herpes zoster infekcija. Tokom dugotrajnog nastavka kliničkog ispitivanja, koje je u toku, 1736 pacijenata sa multiplom sklerozom bilo je na terapiji lijekom Dimetex, od čega je kod približno njih 5% jednom ili više puta došlo do pojave herpes zoster infekcije, od čega je u 42% pacijenata zoster bio blagog, u 55% umjerenog, a u 3% teškog oblika. Vrijeme do pojave herpes zostera nakon primjene prve doze lijeka Dimetex bilo je u rasponu od približno 3 mjeseca do 10 godina. Kod 4 pacijenta događaji su bili ozbiljni ali svi su se oporavili. Kod većine ispitanika, uključujući i one kod kojih je nastupila ozbiljna herpes zoster infekcija, broj limfocita bio je iznad donje granice normale. Kod većine pacijenata sa istovremenim brojem limfocita ispod donje granice normalnih vrijednosti, limfopenija je ocijenjena kao umjerena ili teška. U postmarketinškom praćenju nakon stavljanja lijeka u promet, većina slučajeva herpes zoster infekcija nije bila ozbiljna i zbrinuta je terapijom. Podaci o apsolutnom broju limfocita kod pacijenata sa herpes zoster infekcijom iz perioda nakon stavljanja lijeka u promet su ograničeni. Međutim, među prijavljenim slučajevima kod većine pacijenata prijavljena je umjerena ($< 0,8 \times 10^9/L$ do $0,5 \times 10^9/L$) ili teška ($< 0,5 \times 10^9/L$ do $0,2 \times 10^9/L$) limfopenija (vidjeti odjeljak 4.4).

Laboratorijska odstupanja

U placebo kontrolisanim ispitivanjima mjerenje koncentracije ketona u urinu (1+ ili više) bilo je veće kod pacijenata na terapiji lijekom Dimetex (45%) u poređenju sa placebom (10%). U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene nepovoljne kliničke posledice.

Vrijednosti 1,25-dihidroksivitamina D smanjivale su se kod pacijenata koji su bili na terapiji lijekom Dimetex u odnosu na placebo (nakon 2 godine medijana procenta smanjenja u odnosu na početne vrijednosti bila je 25% odnosno 15%), a vrijednosti paratiroidnog hormona (PTH) povećale su se kod pacijenata koji su bili na terapiji lijekom Dimetex u odnosu na placebo (nakon 2 godine medijana procenta povećanja u odnosu na početne vrijednosti bila je 29% odnosno 15%). Srednje vrijednosti za oba parametra ostale su u normalnom rasponu.

Prolazno povećanje srednje vrijednosti broja eozinofila primijećeno je tokom prva 2 mjeseca terapije.

Pedijatrijska populacija

U 96-nedjeljnom otvorenom, randomizovanom aktivnom kontrolisanom ispitivanju kod pedijatrijskih pacijenata sa RRMS (n=7 uzrasta od 10 godina do manje od 13 godina i n=71 uzrasta od 13 godina do mladih od 18 godina) liječeni su primjenom 120 mg dva puta dnevno tokom 7 dana, a zatim 240 mg dva puta dnevno do kraja terapije. Bezbjednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata je bio sličan onom ranije zabilježenom kod odraslih pacijenata.

Dizajn pedijatrijskog kliničkog ispitivanja razlikovao se od placebom kontrolisanih kliničkih ispitivanja za odrasle. dakle, doprinos dizajna kliničkog ispitivanja brojčanim razlikama u neželjenim reakcijama između pedijatrijske i odrasle populacije, se ne može isključiti. U odnosu na odraslu populaciju, u pedijatrijskoj populaciji češće su zabilježeni ($\geq 10\%$) poremećaji probavnog sistema kao i poremećaji respiratornog sistema, torakalnog sistema i medijastinuma te neželjeni događaji glavobolja i dismenoreja. Ovi neželjeni događaji zabilježeni u pedijatrijskoj populaciji u sledećim postocima:

- Glavobolja je prijavljena kod 28% pacijenata liječenih lijekom Dimetex u odnosu na 36% pacijenata pacijenti liječeni interferonom beta-1a.
- Gastrointestinalni poremećaji su prijavljeni kod 74% pacijenata liječenih lijekom Dimetex naspram 31% kod pacijenata liječenih interferonom beta-1a. Među njima, bol u stomaku i povraćanje je najčešće prijavljeno kod dimetil fumarata.
- Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji prijavljeni su kod 32% pacijenata liječenih lijekom Dimetex u odnosu na 11% kod pacijenata liječenih interferonom beta-1a. Među njima, orofaringealni bol i kašalj su najčešće prijavljeni kod dimetil fumarata.
- Dismenoreja je prijavljena kod 17% pacijenata liječenih lijekom Dimetex u odnosu na 7% pacijenata liječenih interferonom beta-1a.

U malom 24-nedjeljnom otvorenom, nekontrolisanom ispitivanju kod pedijatrijskih pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS) uzrasta od 13 do 17 godina (120 mg dva puta

dnevno tokom 7 dana, a zatim 240 mg dva puta dnevno tokom preostalog trajanja terapije; populacija u kojoj se procjenjivala bezbjednost, n=22), nakon kojeg je uslijedio nastavak ispitivanja u trajanju od 96 nedjelja (240 mg dva puta dnevno; populacija u kojoj se procjenjivala bezbjednost n=20), bezbjednosni profil je bio sličan onom koji je zabilježen kod odraslih pacijenata.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja lijekom Dimetex. Simptomi opisani u ovim slučajevima bili su u skladu sa poznatim profilom neželjenih dejstava lijekom Dimetex. Nema poznatih terapijskih intervencija koje bi povećale eliminaciju lijeka Dimetex, niti ima poznatog antidota. U slučaju predoziranja, preporučuje se započinjanje simptomatske suportivne terapije kako je klinički indikovano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivna sredstva; ostali imunosupresivi

ATC kod: L04AX07

Mehanizam dejstva

Mehanizam kojim dimetil fumarat ispoljava terapijsko dejstvo u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen. Pretklinička ispitivanja pokazuju da dimetil fumarat izaziva farmakodinamičke odgovore prvenstveno aktivacijom signalnog puta nuklearnog transkripcijskog faktora Nrf2 [engl. nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2]. Pokazalo se da dimetil fumarat podstiče ekspresiju antioksidativnih gena zavisnih od Nrf2 kod pacijenata (npr. NAD(P)H dehidrogenaza, kinon 1; [NQO1]).

Farmakodinamički faktori

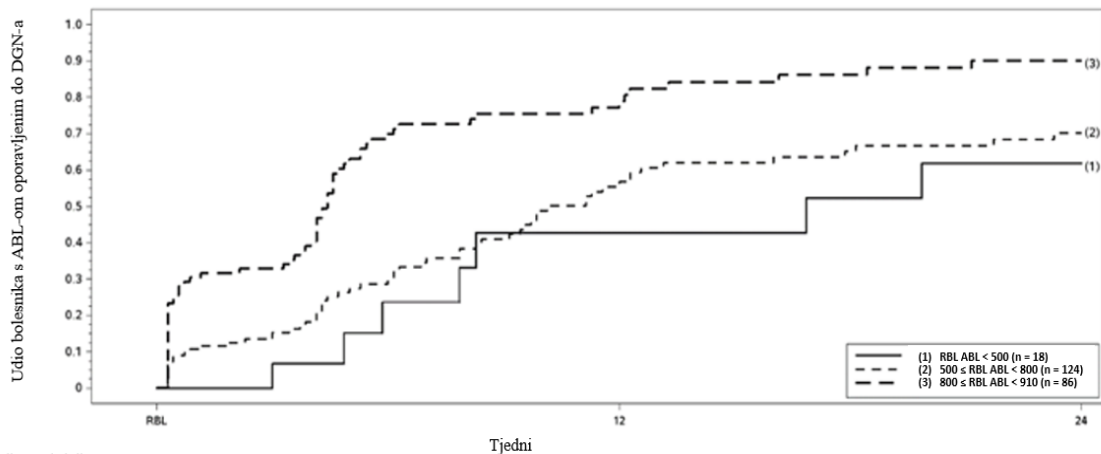
Uticao na imuni sistem

U pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima dimetil fumarat je pokazao anti-inflamatorna i imunomodulatorna svojstva. Dimetil fumarat i monometil fumarat, primarni metabolit dimetil fumarata, značajno su smanjili aktivaciju imunskih ćelija i posledično otpuštanje pro-inflamatornih citokina kao odgovor na inflamatorni stimulans u pretkliničkim modelima. U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa psorijazom, dimetil fumarat je uticao na fenotipove limfocita preko smanjenja profila pro-inflamatornih citokina (T_H1, T_H17) pa je bio sklon pro-inflamatornoj produkciji (T_H2). Dimetil fumarat je pokazao terapijsku aktivnost u višestrukim modelima inflamatorne i neuroinflamatorne povrede. U ispitivanju faze 3 kod pacijenata sa multiplom sklerozom (DEFINE, CONFIRM i ENDORSE), nakon terapije dimetil fumaratom srednja vrijednost broj limfocita smanjivala se u prosjeku za približno 30% u odnosu na početnu vrijednost tokom prve godine nakon čega je uslijedio plato. U ovim studijama, pacijenti koji su prekinuli terapiju dimetil fumaratom

sa brojem limfocita ispod donje granice normale (DGN , 910 ćelija/mm³) je praćeno za oporavak broja limfocita na DGN.

Na slici 1. prikazan je udio pacijenata bez produžene teške limfopenije procijenjenih da će dostići DGN na osnovu Kaplan-Meier-ove metode. Vrijednost na početku oporavka (engl. recovery baseline, RBL) je definisana kao poslednja vrijednost ABL-a prije prekida liječenja dimetil fumaratom. Procijenjeni udio pacijenata s blagom, umjerenom i teškom limfopenijom pri RBL-u kod kojih se broj limfocita vratio do DGN (ABL $\geq 0,9 \times 10^9 /L$) u 12. nedjelji i 24. nedjelji, prikazan je u tabelama 1, 2. i 3, uz 95%-tne intervale pouzdanosti. Standardna greška *Kaplan-Meier* procjene funkcije preživljavanja izračunata je pomoću *Greenwood*-ove formule.

Slika 1: Kaplan-Meier-ova metoda; udio pacijenata kod kojih se broj limfocita vratio do ≥ 910 ćelija/mm³ ($0,9 \times 10^9/l$) DGN u odnosu na vrijednost na početku oporavka (RBL)



Broj bolesnika pod rizikom

RBL: ABL < 500 stanica/mm ³	12	24
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 ćelija/mm³, 800 ćelija/mm³, 910 ćelija/mm³ odgovara $0,5 \times 10^9/l$, $0,8 \times 10^9/l$ odnosno $0,9 \times 10^9/l$.

Tabela 1.: Kaplan-Meier-ova metoda; udio pacijenata procijenjenih da će dosegnuti DGN, blaga limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev pacijenata s produženom teškom limfopenijom

Broj pacijenata sa blagom limfopenijom ^(a) u riziku	Početak N=86	12. nedjelja N=12	24. nedjelja N=4
Udio pacijenata koji je dostigao DGN (95% CI)		0.81 (0.71, 0.89)	0.90 (0.81, 0.96)

(a) Pacijenti sa ABL $< 0,9 \times 10^9/l$. i $\geq 0,8 \times 10^9/l$ pri RBL, izuzev pacijenata sa produženom teškom limfopenijom.

Tabela 2.: Kaplan-Meier-ova metoda; udio pacijenata procijenjenih da će dosegnuti DGN, umjerenom limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev pacijenata s produženom teškom limfopenijom

Broj pacijenata sa umjerenom limfopenijom ^(a) u riziku	Početak N=124	12. nedjelja N=33	24. nedjelja N=17
Udio pacijenata koji je dostigao DGN (95% CI)		0.57 (0.46, 0.67)	0.70 (0.60, 0.80)

(a) Pacijenti sa $ABL < 0,8 \times 10^9/l$ i $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ćelija/mm³ na RBL, izuzev pacijente sa produženom teškom limfopenijom

Tabela 3: Kaplan-Meier-ova metoda; udio pacijenata procijenjenih da će dosegnuti DGN, teška limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produženom teškom limfopenijom

Broj pacijenata sa teškom limfopenijom ^(a) u riziku	Početak N=18	12. nedelja N=6	24. nedelja N=4
Udio pacijenata koji je dostigao DGN (95% CI)		0.43 (0.20, 0.75)	0.62 (0.35, 0.88)

(a) Pacijenti sa $ABL < 0,5 \times 10^9/l$ na RBL, izuzev pacijente sa produženom teškom limfopenijom.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Sprovedene su dvije, dvogodišnje, randomizovane, dvostruko slijepe, placebo kontrolisane studije (DEFINE sprovedena kod 1234 pacijenta i CONFIRM sprovedena kod 1417 pacijenata) kod pacijenata sa relapsnoremitentnom multiplom sklerozom (RRMS). Pacijenti sa progresivnim oblikom MS nisu bili uključeni u ova ispitivanja.

Efikasnost (vidjeti tabelu u nastavku) i bezbjednost pokazane su kod pacijenata sa proširenom skalom ocjene onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) u rasponu od 0 do 5 uključivo, koji su doživjeli najmanje 1 recidiv tokom godine prije randomizacije, ili su u roku od 6 nedjelja nakon randomizacije snimali magnetnu rezonancu (MR) mozga koja je pokazala najmanje jednu gadolinijum-pozitivnu (Gd+) leziju. Studija CONFIRM je bila slijepa za ocjenjivača (tj. ljekar/ispitivač koji procjenjuje terapijski odgovor ne zna kojoj grupi pacijent pripada) i uključivala je za poređenje referentni lijek glatiramer acetat.

U studiji DEFINE pacijenti su imali sledeće medijane vrijednosti osnovnih parametara na početku ispitivanja: starost 37 godina, trajanje bolesti 7,0 godina, EDSS bodovi 2,0. Osim toga, 16% pacijenata imalo je EDSS bodova > 3,5, 28% je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 42% je prethodno dobilo drugo odobreno liječenje za MS. U MR grupi 36% pacijenata koji su ušli u ispitivanje imali su Gd + lezije na početku (srednja vrijednost broja Gd + lezija 1,4).

U studiji CONFIRM pacijenti su imali sledeće medijane vrijednosti osnovnih parametara na početku ispitivanja: starost 37 godina, trajanje bolesti 6,0 godina i EDSS bodova 2,5. Osim toga, 17% pacijenata imalo je EDSS bodova > 3,5, 32% je imalo ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 30% je prethodno dobilo drugo odobreno liječenje za MS. U MR grupi 45% pacijenata koji su ušli u ispitivanje imali su Gd + lezije na početku (srednja vrijednost broja Gd + lezija 2,4).

U poređenju sa placebo, ispitanici koji su bili na terapiji dimetil fumaratom su imali klinički značajno i statistički značajno smanjenje udjela ispitanika sa relapsom unutar 2 godine (primarni parametar praćenja studije DEFINE) i učestalost relapsa u toku 2 godine (primarni parametar praćenja studije CONFIRM).

Tabela 5: Efikasnost i bezbjednost u kontrolisanim studijama

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetil fumarat 240 mg dva puta dnevno	Placebo	Dimetil fumarat 240 mg dva puta dnevno	Glatiramer acetat
Klinički parametri praćenja^a					
Broj ispitanika	408	410	363	359	350
Godišnja stopa relapsa	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Odnos stopa (Rateratio) (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**
Odnos rizika (<i>Hazardratio</i>) (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 nedjelja	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Odnos rizika (<i>Hazard ratio</i>) (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 nedjelja	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Odnos rizika (<i>Hazardratio</i>) (95% CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Parametri praćenja MR^b					
Broj ispitanika	165	152	144	147	161
Srednja vrijednost (medijana) broja novih ili novo proširenih T2 lezija tokom 2 godine	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Odnos 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)**
Odnos vjerovatnoće (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 tokom 2 godine	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Odnos srednjevrijednosti lezija (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aSve analize kliničkih parametara praćenja su bile na populaciji predviđenoj za liječenje (engl. intent-to-treat);

^bMR analiza je koristila MR kohortu

*P-vrijednost < 0,05; **P-vrijednost < 0,01; ***P-vrijednost < 0,0001; #nema statističkog značaja

1736 izabranih pacijenata RRMS-om iz pivot studija (DEFINE i CONFIRM) uključeno je u otvoreni, nekontrolisani nastavak ispitivanja u trajanju od 8 godina (ENDORSE). Primarni cilj ispitivanja bio je procjena dugoročne bezbjednosti dimetil fumarata kod pacijenata s RRMS-om. Od 1736 pacijenata prosječno je polovina njih (909, 52%) bilo liječeno 6 godina ili duže. 501 pacijent je kontinuirano kroz sva 3 ispitivanja liječen dimetil fumaratom 240 mg dva puta na dan, dok je 249 pacijenata, koji su prethodno u studijama DEFINE i CONFIRM primali placebo, u ispitivanju ENDORSE primalo terapiju 240 mg dva puta na dan. Pacijenti koji su kontinuirano primali terapiju dva puta dnevno liječeni su do 12 godina.

Tokom ENDORSE studije, više od polovine pacijenata liječenih dimetil fumaratom 240 mg dva puta na dan nije imalo relaps. Kod pacijenata, kontinuirano liječenih dva puta dnevno kroz 3 ispitivanja, prilagođena godišnja stopa relapsa je bila 0,187 (95%-tni CI: 0,156; 0,244) u studijama DEFINE i

Odobreno
ALMBIH
20.12.2024.

CONFIRM i 0,141 (95%-tni CI: 0,119; 0,167) u studiji ENDORSE. Kod pacijenata, koji su prethodno primali placebo, prilagođena godišnja stopa relapsa je smanjena s 0,330 (95%-tni CI: 0,266; 0,408) u studijama DEFINE i CONFIRM na 0,149 (95%-tni CI: 0,116; 0,190) u studiji ENDORSEU.

U studiji ENDORSE, većina pacijenata (> 75%) nije imala potvrđenu progresiju onesposobljenosti (mjereno 6-mjesečnom održanošću progresije onesposobljenosti). Objedinjeni rezultati iz sva tri ispitivanja pokazuju da pacijenti liječeni dimetil fumaratom 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 pacijenta koji su prethodno u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM bili uključeni u MR kohortu, pokazuju da većina pacijenata (otprilike 90%) nema Gd+ lezija. Tokom perioda od 6 godina, godišnje prilagođen prosječan broj novih ili novoprosirenih T2 i novih T1 lezija ostaje nizak.

Efikasnost kod pacijenata sa velikom aktivnošću bolesti:

U studijama DEFINE i CONFIRM zabilježen je dosljedan efekat liječenja relapsa u podgrupi pacijenata sa visokom aktivnošću bolesti, dok efekat u periodu do 3 mjeseca kontinuiranog napredovanja onesposobljenosti nije jasno utvrđen. Zbog dizajna ispitivanja, bolest s visokom aktivnošću je definisana kako sledi:

- Pacijenti sa 2 ili više relapsa u jednoj godini i s jednom ili više Gd-pozitivnih lezija na mozgu ustanovljeno snimanjem MR (n=42 u DEFINE; n=51 u CONFIRM) ili,
- Pacijenti 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 poređenju sa prethodne 2 godine (n=177 u DEFINE; n=141 u CONFIRM).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost dimetil fumarata kod pedijatrijskih pacijenata sa RRMS-om procijenjene su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju aktivno-kontrolisanom (interferon beta-1a) paralelnom grupom pacijenata sa RRMS-om u dobi od 10 godina do manje od 18 godina. Stotinu i pedeset pacijenata bilo je randomizirano tako da su tokom 96 nedjelja primali dimetil fumarat (240 mg dvaput na dan, peroralno) ili interferon beta-1a (30 µg i.m. jednom nedjeljno). Primarna mjera ishoda bila je udio pacijenata bez novih ili novoprosirenih hiperintenzivnih lezija T2 na MR snimku u 96. nedjelji. Glavna mjera sekundarnog ishoda bio je broj novih ili novoprosirenih hiperintenzivnih lezija T2 na MR snimku mozga u 96. nedjelji. Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom, jer za primarnu mjeru ishoda nije bilo unaprijed planirane potvrđne hipoteze.

Udio pacijenata u ITT populaciji bez novih ili novoprosirenih T2 lezija na MR snimku u 96. nedjelji u odnosu na početni broj iznosio je 12,8% u grupi koja je primala dimetil fumarat naspram 2,8% u grupi koja je primala interferon beta-1a. Srednja vrijednost broja novih ili novoprosirenih T2 lezija u 96. nedjelji u odnosu na početni broj, prilagođeno za broj T2 lezija na početku i dob (ITT populacija, ali bez pacijenata kojima nije sprovedena MR pretraga) bila je 12,4 za dimetil fumarat i 32,6 za interferon beta-1a.

Do kraja 96-nedjelje otvorenog ispitivanja, vjerovatnoća kliničkog relapsa bila je 34% u grupi koja je primala dimetil fumarat i 48% u grupi koja je primala interferon beta-1a.

Bezbedonosni profil kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 13 godina do manje od 18 godina) koji su liječeni dimetil fumaratom kvalitativno je uporediv sa onim prethodno zapaženim kod odraslih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.8).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Oralno primijenjen dimetil fumarat prolazi brzu presistemsku hidrolizu pomoću esteraza i pretvara se u svoj primarni metabolit, monometil fumarat, koji je takođe aktivan. Dimetil fumarat se ne može kvantifikovati u plazmi nakon oralne primjene dimetil fumarata. Prema tome, sve farmakokinetičke analize u odnosu na dimetil fumarat su obavljene sa plazma koncentracijama monometil fumarata. Farmakokinetički podaci su dobijeni kod ispitanika sa multiplom sklerozom i kod zdravih ispitanika.

Resorpcija

T_{max} monometil fumarata je 2 do 2,5 sati. Budući da lijek Dimetex gastrorezistentne kapsule, tvrde sadrži mikro tablete koje su zaštićene acidorezistentnim omotačem, resorpcija ne započinje sve dok kapsule ne napuste želudac (obično manje od 1 sata). Nakon što su ispitanici sa multiplom sklerozom uzimali lijek jačine 240 mg dva puta dnevno uz obrok, medijana maksimalne koncentracije (C_{max}) je bila 1,72 mg/L, a ukupna izloženost prema površini ispod krive (PIK) je bila 8,02 h.mg/L. C_{max} i PIK uopšteno su se povećavali približno proporcionalno dozi u ispitivanom rasponu (120 mg do 360 mg). Kod ispitanika sa multiplom sklerozom, dve doze od 240 mg su primijenjene u razmaku od 4 sata, kao dio rasporeda doziranja od tri puta dnevno. To je dovelo do minimalne kumulacije izloženosti, doprinoseći povećanju medijane C_{max} od 12% u odnosu na doziranje od dva puta dnevno (1,72 mg/L za dva puta dnevno u poređenju sa 1,93 mg/L za tri puta dnevno) bez bezbjednosnih implikacija.

Hrana nema klinički značajan efekat na izloženost dimetil fumaratu. Međutim, lijek Dimetex treba uzeti sa hranom, jer se time poboljšava podnošljivost s obzirom na nalete crvenila ili gastrointestinalne neželjene tegobe (vidjeti odjeljak 4.2).

Distribucija

Prividni volumen distribucije nakon oralne primjene 240 mg dimetil fumarata varira između 60 L i 90 L. Vežanje monometil fumarata za proteine humane plazme uopšteno je između 27% i 40%.

Biotransformacija

Kod ljudi, dimetil fumarat se u velikoj mjeri metaboliše, tako da se manje od 0,1% doze izlučuje u nepromijenjenom obliku u urinu. Prije nego što dođe u sistemski krvotok, dimetil fumarat se početno metaboliše esterazama koje su rasprostranjene u gastrointestinalnom traktu, krvi i tkivima. Nakon toga, dimetil fumarat se metabolizuje u ciklusu trikarboksilne kiseline bez posredovanja citohrom P450 (CYP) sistema. Ispitivanje jednokratnom dozom od 240 mg ^{14}C -dimetil fumarata je pokazalo da je glukoza predominantni metabolit u humanoj plazmi. Drugi cirkulišući metaboliti uključuju fumarnu kiselinu, citratnu kiselinu i monometil fumarat. Nizvodni metabolizam fumarne kiseline se odvija kroz ciklus trikarboksilne kiseline, tako da je izdisanje CO_2 glavni put eliminacije.

Eliminacija

Glavni put eliminacije dimetil fumarata je izdisanje CO_2 , čime se eliminiše 60% doze. Sekundarni putevi eliminacije su putem bubrega i fecesa, što čini 15,5% odnosno 0,9% doze, respektivno.

Terminalno poluvrijeme eliminacije monometil fumarata je kratko (približno 1 sat), tako da nakon 24 sata kod većine pojedinaca nema cirkulišućeg monometil fumarata. U terapijskom režimu sa višestrukim dozama dimetil fumarata ne dolazi do nakupljanja izvornog lijeka ili monometil fumarata.

Linearnost

Izloženost dimetil fumaratu povećava se približno proporcionalno dozi sa jednokratnim i višekratnim dozama u ispitivanom rasponu od 120 mg do 360 mg.

Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata

Na osnovu rezultata analize varijance (engl. *Analysis of Variance*, ANOVA), tjelesna masa je glavna kovarijabla izloženosti (prema C_{max} i PIK) kod ispitanika sa RRMS-om, ali ne utiče na mjere bezbjednosti i efikasnosti procijenjene u kliničkim ispitivanjima.

Pol i uzrast nisu klinički značajno uticali na farmakokinetiku dimetil fumarata. Farmakokinetika kod pacijenata uzrasta od 65 i više godina nije ispitivana.

Odobreno
ALMBIH
20.12.2024.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da je eliminacija putem bubrega sekundarni put eliminacije dimetil fumarata, što čini manje od 16% primijenjene doze, procjena farmakokinetike kod pojedinaca sa oštećenjem funkcije bubrega nije sprovedena.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da esterase metabolizuju dimetil fumarat i monometil fumarat, bez posredovanja sistema CYP450, procjena farmakokinetike kod pojedinaca sa oštećenjem funkcije jetre nije sprovedena

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil dimetil fumarata u dozi od 240 mg primjenjivanoj dva puta dnevno bio je procijenjen u malom, otvorenom, nekontrolisanom ispitivanju kod pacijenata sa RRMS-om uzrasta od 13 do 17 godina (n=21). Farmakokinetika lijeka Dimetex kod ovih adolescentnih pacijenata bila je u skladu sa onom prethodno zabilježenom kod odraslih pacijenata (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/L; PIK_{0-12hr} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/L, što odgovara ukupnom dnevnom PIK-u od 7,24 h.mg/L).

5.3 Preklinički podaci o bezbjedosti lijeka

Neželjene reakcije opisane u odjeljcima „Toksikologija” i „Reproduktivna toksičnost” u nastavku nisu bile primijećene u kliničkim studijama, ali su primijećene kod životinja na nivoima izloženosti sličnim nivoima kliničke izloženosti.

Mutageneza

Dimetil fumarat i monometil fumarat su bili negativni u nizu *in vitro* testova za ispitivanje mutagenosti (Amesov test, hromozomska aberacija u ćelijama sisara). Dimetil fumarat je bio negativan u *in vivo* mikronukleusnom testu kod pacova.

Karcinogeneza

Ispitivanja karcinogenosti dimetil fumarata sprovedena su u periodu do 2 godine kod miševa i pacova. Dimetil fumarat je davan oralno u dozama od 25, 75, 200 i 400 mg/kg/dan kod miševa, i u dozama od 25, 50, 100 i 150 mg/kg/dan kod pacova.

Kod miševa, učestalost tubularnog karcinoma bubrega bila je povećana kod 75 mg/kg/dan, pri ekvivalentnoj izloženosti (PIK) preporučene doze za ljude. Kod pacova, učestalost tubularnog karcinoma bubrega bila je povećana kod 100 mg/kg/dan, pri približno 2 puta većoj izloženosti od preporučene doze za ljude. Nije poznat značaj ovih nalaza za rizik po ljude.

Učestalost papiloma skvamoznih ćelija i karcinoma neželjezanog želuca (predželuca) bila je povećana pri ekvivalentnoj izloženosti preporučenoj dozi za ljude kod miševa i ispod izloženosti preporučenoj dozi za ljude kod pacova (na osnovu PIK). Predželudac kod glodara nema ekvivalenta kod ljudi.

Toksikologija

Preklinička ispitivanja sprovedena su kod glodara, kunića i majmuna sa suspenzijom dimetil fumarata (dimetil fumarat u 0,8% hidroksipropilmetilcelulozi) koja je primijenjena gastričnom sondom. Ispitivanje hronične toksičnosti kod pasa sprovedeno je oralnom primjenom kapsula dimetil fumarata.

Primijećene su promjene na bubrezima nakon ponovljene oralne primjene dimetil fumarata kod miševa, pacova, pasa i majmuna. Kod svih vrsta životinja primijećena je regeneracija bubrežnog tubularnog epitela, što upućuje na pojavu povrede. Kod pacova sa doživotnim doziranjem (2-godišnje ispitivanje) primijećena je bubrežna tubularna hiperplazija. Kod pasa koji su dnevne oralne doze dimetil fumarata primali tokom 11 mjeseci, granica izračunata za kortikalnu atrofiju primijećena je na osnovu PIK kod doze 3 puta veće od preporučene. Kod majmuna koji su dnevne oralne doze

dimetil fumarata primali tokom 12 mjeseci, nekroza pojedinih ćelija uočena je na osnovu PIK kod doze 2 puta veće od preporučene. Intersticijska fibroza i kortikalna atrofija primijećene su na osnovu PIK kod doze 6 puta veće od preporučene. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude.

Primijećena je degeneracija seminiferog epitela u testisima pacova i pasa. Nalazi su primijećeni pri primjeni približno preporučene doze kod pacova i one 3 puta veće od preporučene doze kod pasa (na osnovu PIK). Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude.

U ispitivanjima u trajanju od 3 mjeseca ili dužim, predželudac miševa i pacova se sastojao od hiperplazije skvamoznog epitela i hiperkeratoze, zapaljenja i papiloma skvamoznih ćelija i karcinoma. Predželudac miševa i pacova nema ekvivalenta kod ljudi.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Oralna primjena dimetil fumarata kod mužjaka pacova u dozama od 75, 250 i 375 mg/kg/dan prije i tokom parenja nije imala uticaja na plodnost mužjaka do najveće testirane doze (najmanje 2 puta veće od 17 od 19 preporučene doze na osnovu PIK). Pri oralnoj primjeni dimetil fumarata kod ženki pacova u dozama od 25, 100 i 250 mg/kg/dan prije i tokom parenja, i nastavkom do 7. dana gestacije, uočeno je smanjenje broja estrus faza po 14 dana, a povećan je broj životinja sa dužim diestrusom pri najvećoj testiranoj dozi (11 puta veće od preporučene doze na osnovu PIK). Međutim, ove promjene ne utiču na plodnost ili broj začetih vijabilnih fetusa.

Pokazano je da dimetil fumarat prelazi kroz membranu placentu u krv fetusa kod pacova i kunića, sa odnosom koncentracije u plazmi fetusa prema majci 0,48 do 0,64 odnosno 0,1. Nisu primijećene malformacije kod bilo koje doze dimetil fumarata kod pacova ili kunića. Primjena dimetil fumarata u oralnim dozama od 25, 100 i 250 mg/kg/dan gravidnim pacovima tokom perioda organogeneze dovela je do neželjenih dejstava kod majke kod doze 4 puta veće od preporučene na osnovu PIK i male mase fetusa i usporenog okoštavanja (metatarzalne falange i falange zadnjih ekstremiteta) kod doze 11 puta veće od preporučene na osnovu PIK. Manja masa fetusa i odloženo okoštavanje smatrani su sekundarnim pojavama u odnosu na toksičnost po majku (smanjena tjelesna masa i potrošnja hrane).

Oralna primjena dimetil fumarata u dozama od 25, 75 i 150 mg/kg/dan gravidnim ženkama kunića tokom organogeneze nije imala uticaja na embryo-fetalni razvoj i dovela je do smanjenja tjelesne mase majke kod doze 7 puta veće od preporučene i povećanom broju abortusa kod doze 16 puta veće od preporučene na osnovu PIK.

Oralna primjena dimetil fumarata u dozama od 25, 100 i 250 mg/kg/dan pacovima tokom gravidnosti i dojenja dovela je do manjih tjelesnih masa u F1 potomstvu i kašnjenja u seksualnom sazrijevanju mužjaka F1 potomstva kod doze 11 puta veće od preporučene na osnovu PIK. Nije bilo uticaja na plodnost u F1 potomstvu. Manja tjelesna masa potomstva smatrala se sekundarnom pojavom u odnosu na toksičnost po majku.

Toksičnost u juvenilnih životinja

Dva ispitivanja toksičnosti sprovedena kod juvenilnih pacova svakodnevnom peroralnom primjenom dimetil fumarata od 28. do 90. - 93. dana poslije okota (što odgovara uzrastu od otprilike 3 ili više godina kod ljudi) otkrila su toksičnost za ciljne organe bubreg i predželudac slične onima ustanovljenim kod odraslih životinja. U prvom ispitivanju, dimetil fumarat nije uticao na razvoj, neurobihevioralno ponašanje ili plodnost ženki i mužjaka pri primjeni doza do najviše 140 mg/kg/dan (približno 4,6 puta više od preporučene doze za ljude na osnovu ograničenih podataka za PIK kod pedijatrijskih pacijenata). Slično tome, u drugom ispitivanju na juvenilnim mužjacima pacova uticaj na reproduktivne organe i pomoćne žlijezde mužjaka nisu primijećeni pri primjeni doza dimetil fumarata do najviše 375 mg/kg na dan (približno 15 puta više od pretpostavljene vrijednosti PIK pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi). Međutim, kod juvenilnih mužjaka pacova bili su uočeni smanjeni sadržaj minerala i gustina kosti femura i lumbalnih pršljenja. Densitometrijske promjene kostiju primijećene su takođe i kod juvenilnih pacova nakon oralne primjene diroksimel fumarata, drugog estra fumarne kiseline koji se in vivo metaboliše u isti aktivni metabolit monometil fumarat. NOAEL vrijednost za densitometrijske promjene kod juvenilnih pacova bila je približno 1,5 puta veća od predviđene vrijednosti PIK pri preporučenoj pedijatrijskoj dozi. Moguća je povezanost između uticaja na kosti i manje tjelesne mase, ali se ne može isključiti ni direktan uticaj. Nalazi na kostima od

ograničenog su značaja za odrasle pacijente. Značaj za pedijatrijske pacijente nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Dimetex, 120 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda;

Dimetex, 240 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda:

- Sadržaj kapsule (enterično-obložene mikro tablete): celuloza, mikrokristalna (PH112); povidon-K30; krosopovidon (Tip A); silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; magnezijum-stearat; hipromeloza; triacetin; talk; metakrilna kiselina-etilakrilat kopolimer (1:1); titan-dioksid (E 171); trietil citrat.
- Tijelo kapsule: titan-dioksid (E171); želatin; gvožđe-oksidi, žuti (E 172); *Brilliant Blue FCF-FD&C Blue 1* (E 133);
- Otisak na kapsuli (crno mastilo): šelak (E904); propilen glikol (E1520); jak rastvor amonijaka (E527); kalijum-hidroksid (E525); gvožđe-oksidi, crni (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

Lijek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja

Dimetex, 120 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda

Unutrašnje pakovanje je OPA/Alu/PVC//Aluminijumski blister. Jedan blister sadrži 7 gastrozistentnih kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 7 gastrozistentnih kapsula, tvrdih (ukupno 14 gastrozistentnih kapsula, tvrdih) i uputstvo za lijek.

Dimetex, 240 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda

Unutrašnje pakovanje je OPA/Alu/PVC//Aluminijumsk blister. Jedan blister sadrži 7 gastrozistentnih kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 8 blistera sa po 7 gastrozistentnih kapsula, tvrdih (ukupno 56 gastrozistentnih kapsula, tvrdih) i uputstvo za lijek

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i ostala uputstva za rukovanje lijekom

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept (Rp).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Adalvo Limited, Malta Life Sciences Park, Building 1, Level 4, Sir Temi Zammit Buildings, San Gwan, SGN 3000 Malta

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (puštanje lijeka u promet)

Adalvo Limited, Malta Life Sciences Park, Building 1, Level 4, Sir Temi Zammit Buildings, San Gwan, SGN 3000 Malta

Pharmadox Healthcare Ltd, KW20A Kordin Industrial Park. Paola PLA 3000, Malta

KeVaRo GROUP Ltd, 9 Tzaritza Elenora Str. Office 23 Sofia 1618 Bugarska

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA

FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina Stefana Dečanskog 258 76 300 Bijeljina, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Dimetex, 120 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda:

04-07.3-1-4378/24 od 20.12.2024. godine

Dimetex, 240 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda:

04-07.3-1-4379/24 od 20.12.2024. godine

**Odobreno
ALMBIH
20.12.2024.**