

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Доприлад 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Doprilad 120 mg gastro-resistant hard capsules

Доприлад 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Doprilad 240 mg gastro-resistant hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20230037138
Разрешение №	62408-9 / 10-05-2023
ВГ/МА/МР	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Доприлад 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 120 mg диметилфумарат (dimethyl fumarate).

Доприлад 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 240 mg диметилфумарат (dimethyl fumarate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива твърда капсула

Доприлад 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Зелено непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, размер на капсулната обвивка 0, отпечатан с черно мастило надпис "DMF 120" върху тялото на капсулата, съдържаща бели до почти бели минитаблетки.

Доприлад 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Зелено непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, размер на капсулната обвивка 00, отпечатан с черно мастило надпис "DMF 240" върху тялото на капсулата, съдържаща бели до почти бели минитаблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Доприлад е показан за лечение на възрастни пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (вж. точка 5.1 за важна информация относно популациите, за които е установена ефикасността).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на множествена склероза.

Дозировка



Началната доза е 120 mg два пъти дневно. След 7 дни дозата трябва да се увеличи до препоръчителната поддържаща доза от 240 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4).

Ако пациентът пропусне една доза, не трябва да приема двойна доза. Пациентът може да приеме пропуснатата доза само ако между дозите има интервал от 4 часа. В противен случай пациентът трябва да изчака до следващата доза по график.

Временно намаляване на дозата до 120 mg два пъти дневно може да намали появата на зачервяване и стомашно-чревни нежелани реакции. В рамките на 1 месец трябва да се възобнови приемът на препоръчителната поддържаща доза от 240 mg два пъти дневно.

Доприлад трябва да се приема с храна (вж. точка 5.2). За пациентите, при които може да се появят зачервяване или стомашно-чревни нежелани реакции, приемът на Доприлад с храна може да подобри поносимостта (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8).

Специални популации

Старческа възраст

Клиничните проучвания на диметилфумарат са проведени при ограничена експозиция при пациенти на възраст 55 години и повече и не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 години и повече, за да се определи дали те се повлияват по различен начин от лечението в сравнение с по-младите пациенти (вж. точка 5.2). Въз основа на механизма на действие на активното вещество, няма теоретични основания за каквото и да било изискване за корекции на дозировката при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Диметилфумарат не е проучван при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. На базата на клинични фармакологични проучвания, корекции на дозировката не са необходими (вж. точка 5.2). Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с тежка степен на бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на диметилфумарат при деца и юноши на възраст от 10 до 18 години все още не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени. Няма съответна употреба на диметилфумарат при деца на възраст под 10 години за показанието пристъпно-ремитентна множествена склероза.

Начин на приложение

Доприлад е за перорално приложение.

Капсулата трябва да се поглъща цяла. Капсулата или съдържанието ѝ не трябва да се чупи, разделя, разтваря, смуче или дъвче, тъй като ентérosолвентното покритие на минитаблетките предотвратява дразнещите ефекти върху червата.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Подозирана или потвърдена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (НМЛ).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кръвни/лабораторни изследвания

Промени в резултатите от лабораторни изследвания на бъбречната функция са наблюдавани в клинични изпитвания при пациенти, лекувани с диметилфумарат (вж. точка 4.8). Клиничните последиствия от тези промени са неизвестни. Оценка на бъбречната функция (напр. креатинин, уреен азот в кръвта и изследване на урината) се препоръчва преди започване на лечението, след 3 и 6 месеца лечение, на всеки 6 до 12 месеца след това и както е клинично показано.

В резултат от лечението с диметилфумарат може да възникне увреждане на черния дроб, причинено от приема на лекарството, което включва повишение на чернодробните ензими (≥ 3 горната граница на нормата (ГГН)) и повишение на концентрацията на общия билирубин (≥ 2 ГГН). Времето до проявата може да бъде непосредствено след приема, до няколко седмици след това или след по-дълъг период. След преустановяване на лечението се наблюдава отшумяване на нежеланите реакции. Препоръчва се оценка на серумните аминотрансферази (напр. аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ)) и нивата на общия билирубин преди започване на лечението и по време на лечението, както е клинично показано.

Пациентите, лекувани с диметилфумарат, могат да развият лимфопения (вж. точка 4.8). Преди започване на лечението с диметилфумарат трябва да се направи актуална пълна кръвна картина, включваща и лимфоцитите.

Ако се установи, че броят на лимфоцитите е под нормалните граници, трябва да се направи щателна оценка на възможните причини за това, преди започване на лечението с този лекарствен продукт. Диметилфумарат не е проучван при пациенти с предшестващи ниски стойности на броя на лимфоцитите и при лечението на тези пациенти е необходимо повишено внимание. При пациенти с тежка лимфопения (брой на лимфоцитите $< 0,5 \times 10^9/l$) не трябва да се започва лечение с диметилфумарат.

След започване на лечението изследвания на пълната кръвна картина, включително на лимфоцитите, трябва да се провеждат на всеки 3 месеца.

При пациенти с лимфопения се препоръчва да се подхожда с повишено внимание поради повишен риск от прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), както следва:

- приемът на диметилфумарат трябва да бъде преустановен при пациенти с продължителна тежка лимфопения (брой на лимфоцитите $< 0,5 \times 10^9/l$), персистираща в продължение на повече от 6 месеца.
- при пациенти с продължително умерено понижено абсолютен брой на лимфоцитите $\geq 0,5 \times 10^9/l$ до $< 0,8 \times 10^9/l$ в продължение на повече от 6 месеца съотношението полза/риск от лечението с диметилфумарат трябва да се преоцени.
- при пациенти с брой на лимфоцитите под долната граница на нормата (ДГН), посочена от конкретната лаборатория, извършила изследването, се препоръчва редовно проследяване на абсолютен брой на лимфоцитите.

Трябва да се вземат предвид допълнителните фактори, които могат в още по-голяма степен да повишат индивидуалния риск от ПМЛ (вижте подраздела относно ПМЛ по-долу).

Броят на лимфоцитите трябва да се проследява до настъпване на ремисия. След настъпването на ремисия и при липса на алтернативни варианти за лечение, решенията дали да се започне отново лечението с диметилфумарат или не след спирането му трябва да се основават на клинична оценка.



Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)

Преди започване на лечението с диметилфумарат трябва да е налично изходно ЯМР изследване (обикновено направено в рамките на 3-те предходни месеца) за справка. Необходимостта от последващо ЯМР сканиране трябва да се преценява съгласно националните и местните препоръки. ЯМР изследвания може да се разглеждат като част от повишената бдителност при пациенти, за които се смята, че са изложени на повишен риск от ПМЛ. В случай на клинично съмнение за ПМЛ незабавно трябва да се проведе ЯМР изследване за диагностични цели.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Съобщава се за ПМЛ при пациенти, лекувани с диметилфумарат (вж точка 4.8). ПМЛ е опортюнистична инфекция, причинена от вируса на John-Cunningham (JCV), която може да бъде смъртоносна или да доведе до тежка инвалидност.

Случаи на ПМЛ са възникнали по време на лечение с диметилфумарат и други лекарствени продукти, съдържащи фумарати, при наличие на лимфопения (брой на лимфоцитите под ДГН). Продължителната умерена до тежка лимфопения изглежда увеличава риска от възникване на ПМЛ по време на лечение с диметилфумарат, но при пациенти с лека лимфопения рискът не може да бъде изключен.

Допълнителните фактори, които може да допринесат за повишаване на риска от развитие на ПМЛ при наличие на лимфопения, са:

- продължителност на лечението с диметилфумарат. Случаи на ПМЛ са настъпили след лечение за период приблизително от 1 до 5 години, въпреки че точната връзка с продължителността на лечението да не е известна.
- значително понижение на броя на CD4+ и особено на CD8+ Т-клетките, които са важни за имунната защита (вж. точка 4.8)
- предходно имуносупресивно или имуномодулиращо лечение (вж. по-долу)

Лекарите трябва да направят оценка на пациентите си, за да установят дали симптомите са показателни за нарушена неврологична функция и, ако е така, дали тези симптоми са типични за МС или е възможно да се дължат на ПМЛ.

При първи признак или симптом, предполагащ ПМЛ, приемът на диметилфумарат трябва да се спре и трябва да се извършат съответните диагностични оценки, включително определяне на ДНК на JCV в цереброспиналната течност (ЦСТ) чрез количествен метод полимеразна верижна реакция (polymerase chain reaction, PCR). Симптомите на ПМЛ могат да наподобяват рецидив на МС. Типичните симптоми, свързани с ПМЛ, са разнообразни, развиват се в рамките на дни до седмици и включват прогресираща слабост в едната страна на тялото или непохватност на крайниците, нарушение на зрението и промени в мисленето, паметта и ориентацията, които водят до обърканост и промени на личността. Лекарите трябва да бъдат особено наблюдателни за появата на симптоми, предполагащи ПМЛ, които пациентът може да не забележи. Освен това пациентите трябва да бъдат съветвани да информират своя партньор или лицата, които се грижат за тях, за лечението си, тъй като те могат да забележат симптоми, за които пациентът не си дава сметка.

ПМЛ може да възникне само при наличие на инфекция с вируса на John-Cunningham. Трябва да се има предвид, че влиянието на лимфопенията върху точността на серумния тест за анти-JCV антитела не е проучено при пациенти, лекувани с диметилфумарат. Необходимо е също така да се отбележи, че наличието на отрицателен тест за анти-JCV антитела (при наличие на нормален брой лимфоцити) не изключва възможността за последващо развитие на JCV инфекция.

Ако пациентът развие ПМЛ, лечението с диметилфумарат трябва да бъде окончателно прекратено.



Предходно лечение с имуносупресори или имуномодулатори

Не са провеждани проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на диметилфумарат при преминаване на пациентите от други болест-модифициращи терапии на диметилфумарат. Възможно е предходна имуносупресивна терапия да допринесе за развитието на ПМЛ при пациенти, лекувани с диметилфумарат.

Случаи на ПМЛ са възникнали при пациенти, лекувани преди това с натализумаб, който е установено, че е свързан с риск от ПМЛ. Лекарите трябва да са наясно, че при случаите на ПМЛ, възникнали след скорошно спиране на натализумаб, може да няма лимфопения.

Освен това, повечето потвърдени случаи на ПМЛ при лечение с диметилфумарат са възникнали при пациенти с предходно имуномодулиращо лечение.

При преминаване на пациенти от друго болест-модифициращо лечение на диметилфумарат, полуживотът и механизмът на действие на другото лечение трябва да се вземат предвид, с цел да се избегне адитивен ефект върху имунната система, като същевременно се намали рискът от повторно активиране на МС. Изследване на пълна кръвна картина се препоръчва преди започване на лечение с диметилфумарат и периодично в хода на лечението (вж. „Кръвни/лабораторни изследвания” по-горе).

Тежка степен на бъбречно и чернодробно увреждане

Диметилфумарат не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно или чернодробно увреждане и следователно при тези пациенти е необходимо повишено внимание (вж. точка 4.2).

Тежко активно стомашно-чревно заболяване

Диметилфумарат не е проучван при пациенти с тежко активно стомашно-чревно заболяване и следователно при тези пациенти е необходимо повишено внимание.

Зачервяване

При клинични изпитвания при 34% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, се е проявило зачервяване. При по-голямата част от пациентите със зачервяване, то е леко или умерено по тежест. Данните от проучвания при здрави доброволци предполагат, че свързаното с диметилфумарат зачервяване вероятно е медирано от простагландини. Един кратък курс на лечение със 75 mg ацетилсалицилова киселина без ентérosолвентна обвивка може да бъде с положителен ефект при пациенти, които страдат от непоносимо зачервяване (вж. точка 4.5). В две проучвания при здрави доброволци честотата на поява и тежестта на зачервяването намаляват през периода на приложение на лекарствения продукт.

При клинични изпитвания 3 от общо 2 560 пациент, лекувани с диметилфумарат, са изпитали сериозни симптоми на зачервяване, които вероятно представляват реакции на свръхчувствителност или анафилактоидни реакции. Тези събития не са животозастрашаващи, но водят до хоспитализация. Предписващите лекари и пациентите трябва да бъдат бдителни за възможността за такъв ход на събитията в случай на тежки реакции на зачервяване (вж. точки 4.2, 4.5 и 4.8).

Анафилактични реакции

В периода след разрешаването за употреба се съобщават случаи на анафилаксия/анафилактоидна реакция след прием на диметилфумарат. Симптомите могат да включват диспнея, хипоксия, хипотония, ангиоедем, обрив или уртикария. Механизмът, по който диметилфумарат причинява анафилаксия, е неизвестен. Тези реакции обикновено възникват след първата доза, но може



също да възникнат във всеки момент по време на лечението и могат да бъдат сериозни и животозастрашаващи.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да прекратят приема на диметилфумарат и да потърсят незабавно медицинска помощ, ако получат признаци или симптоми на анафилаксия. Лечението не трябва да се подновява (вж. точка 4.8).

Инфекции

При плацебо-контролирани проучвания фаза III, честотата на инфекциите (60% спрямо 58%) и сериозните инфекции (2% спрямо 2%) е сходна при пациентите, получаващи съответно диметилфумарат или плацебо. Въпреки това, поради имуномодулиращите свойства на диметилфумарат (вж. точка 5.1), ако даден пациент развие сериозна инфекция, трябва да се обмисли спиране на лечението с диметилфумарат и да се направи повторна оценка на ползите и рисковете, преди да се поднови лечението. Пациентите, получаващи диметилфумарат, трябва да бъдат инструктирани да съобщават на лекаря за симптоми на инфекции. Пациентите със сериозни инфекции не трябва да започват лечение с този лекарствен продукт, докато инфекцията(ите) не отшуми(ят).

Не се наблюдава увеличаване на честотата на сериозните инфекции при пациенти с брой на лимфоцитите $< 0,8 \times 10^9/l$ или $< 0,5 \times 10^9/l$ (вж. точка 4.8). Ако лечението продължи при наличие на умерена до тежка продължителна лимфопения, рискът от опортюнистична инфекция, включително ПМЛ, не може да бъде изключен (вж. точка 4.4, подточка относно ПМЛ).

Херпес зостер инфекции

Наблюдавани са случаи на херпес зостер при лечение с диметилфумарат. Повечето случаи не са сериозни, но са съобщавани и сериозни случаи, включително дисеминирана херпес зостер инфекция, херпес зостер офталмичус, херпес зостер отикус, херпес зостер неврологична инфекция, херпес зостер с менингоенцефалит и херпес зостер с менингомиелит. Тези събития могат да настъпят по всяко време в хода на лечението.

Проследявайте пациентите, приемащи диметилфумарат, за признаци и симптоми на херпес зостер, особено когато е съобщена съпътстваща лимфоцитопения. Ако се развие херпес зостер, трябва да бъде приложено подходящо лечение. Обмислете прекъсване на лечението с диметилфумарат при пациенти със сериозни инфекции, до отшумяване на инфекцията (вж. точка 4.8).

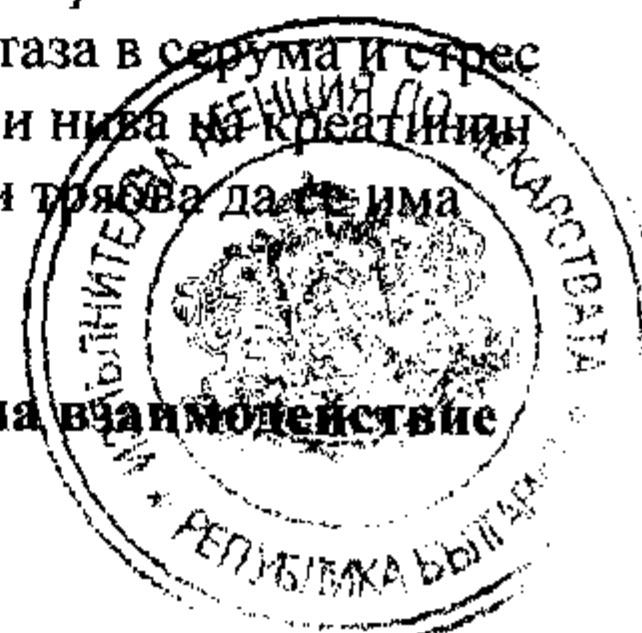
Започване на лечението

Лечението с диметилфумарат трябва да се започва постепенно, за да се намали честотата на появата на зачервяване и стомашно-чревни нежелани реакции (вж. точка 4.2).

Синдром на Fanconi

Съобщавани са случаи на синдром на Fanconi при прием на лекарствен продукт, съдържащ диметилфумарат, в комбинация с други естери на фумаровата киселина. Ранната диагноза на синдрома на Fanconi и прекъсването на лечението с диметилфумарат са важни за предотвратяване на настъпването на бъбречно увреждане и остеомалация, тъй като синдромът обикновено е обратим. Най-важните признаци са: протеинурия, глюкозурия (с нормални нива на кръвната захар), хипераминоацидурия и фосфатурия (възможно е да е едновременно с хипофосфатемия). Прогресията може да включва симптоми като полиурия, полидипсия и слабост в проксималните мускули. В редки случаи може да настъпи хипофосфатемична остеомалация с нелокализирани болки в костите, повишена алкална фосфатаза в серума и стрес фрактури. Важно е, че синдромът на Fanconi може да настъпи без повишени нива на креатинин или ниска скорост на гломерулна филтрация. В случай на неясни симптоми трябва да се има предвид синдромът на Fanconi и да се извършат подходящи изследвания.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Диметилфумаратът не е проучван в комбинация с антинеопластични или имуносупресивни терапии и следователно при едновременно приложение е необходимо повишено внимание. В клинични проучвания при множествена склероза, едновременното лечение на пристъпите с кратък курс на интравенозно прилагани кортикостероиди не е свързано с клинично значимо повишаване на честотата на инфекциите.

Едновременното приложение на неживи ваксини в съответствие с националните имунизационни календари може да се обмисли по време на лечението с диметилфумарат.

В клинично проучване, включващо общо 71 пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза, пациентите, приемащи 240 mg диметилфумарат два пъти дневно в продължение на най-малко 6 месеца ($n = 38$) или непегилиран интерферон в продължение на най-малко 3 месеца ($n = 33$) постигат сходен имунен отговор (определен като поне двукратно повишение на титъра след ваксинацията спрямо титъра преди ваксинацията) към тетаничен токсид (антиген, срещу който е създадена имунна памет) и конюгатна полизахаридна ваксина срещу менингококи група С (неоантиген), докато имунният отговор към различните серотипове на неконюгирана 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (независим от Т-клетките антиген) варира и в двете групи за лечение. Положителен имунен отговор, определен като поне четирикратно повишение на титъра на антителата към трите ваксини, се постига от по-малко участници и в двете групи за лечение. Констатирани са малки числени разлики в отговора към тетаничен токсид и пневмококов полизахарид серотип 3 в полза на непегилирания интерферон.

Липсват клинични данни за ефикасността и безопасността на живите атенюирани ваксини при пациенти, приемащи диметилфумарат. Живите ваксини могат да водят до повишен риск от клинична инфекция и не трябва да се прилагат при пациенти, лекувани с диметилфумарат, освен ако по изключение не се сметне, че рискът от непоставяне на ваксина надхвърля този потенциален риск при конкретния пациент.

По време на лечение с диметилфумарат трябва да се избягва едновременното приложение на други производни на фумаровата киселина (локално или системно).

При хора диметилфумарат се метаболизира екстензивно от естерази, преди да достигне системното кръвообращение, а допълнителен метаболизъм се осъществява чрез цикъла на трикарбоксилните киселини, без участието на системата на цитохром Р450 (CYP). Не са установени потенциални рискове за лекарствени взаимодействия от *in vitro* проучвания на инхибиране и индукция на CYP, проучване на р-гликопротеина или проучвания на свързването с протеини на диметилфумарат и монометилфумарат (основен метаболит на диметилфумарат).

Често използваните лекарствени продукти при пациенти с множествена склероза – интерферон бета-1а за интрамускулно приложение и глатирамеров ацетат, са клинично изпитвани за потенциални взаимодействия с диметилфумарат, при което не променят фармакокинетичния му профил.

Данните от проучвания при здрави доброволци предполагат, че зачервяването, свързано с диметилфумарат, вероятно е медирано от простагландини. В две проучвания при здрави доброволци приложението на 325 mg (или еквивалентна доза) ацетилсалицилова киселина без ентérosолвентно покритие 30 минути преди приема на диметилфумарат в продължение на съответно 4 дни и 4 седмици не променя фармакокинетичния профил на диметилфумарат. Потенциалните рискове, свързани с лечението с ацетилсалицилова киселина, трябва да се вземат предвид преди едновременното приложение с диметилфумарат при пациенти с пристъпно-ремитентна МС. Дългосрочната (> 4 седмици) непрекъсната употреба на ацетилсалицилова киселина не е проучена (вж. точки 4.4 и 4.8).



Съпътстваща терапия с нефротоксични лекарствени продукти (като например аминогликозиди, диуретици, нестероидни противовъзпалителни средства или литий) може да повиши възможността за възникване на нежелани реакции от страна на бъбреците (напр. протеинурия, вж. точка 4.8) при пациенти, приемащи диметилфумарат (вж. точка 4.4 Кръвни/лабораторни изследвания).

Консумацията на умерени количества алкохол не променя експозицията на диметилфумарат и не се свързва с увеличаване на нежеланите реакции. Консумацията на големи количества силни алкохолни напитки (повече от 30% обемно съдържание на алкохол) трябва да се избягва в рамките на един час от приема на диметилфумарат, тъй като алкохолът може да доведе до повишена честота на нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт.

In vitro проучвания на индукцията на CYP не показват взаимодействие между диметилфумарат и перорални контрацептивни средства. В едно *in vivo* проучване едновременно приложение на диметилфумарат с комбиниран перорален контрацептив (норгестимат и етинилестрадиол) не предизвиква каквато и да е значима промяна в експозицията на пероралния контрацептив. Не са провеждани проучвания за взаимодействията с перорални контрацептиви, съдържащи други прогестогени, но не се очаква диметилфумарат да окаже влияние върху тяхната експозиция.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на диметилфумарат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Диметилфумарат не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват подходяща контрацепция (вж. точка 4.5). Диметилфумарат трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост и ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали диметилфумарат или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с диметилфумарат. Трябва да се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

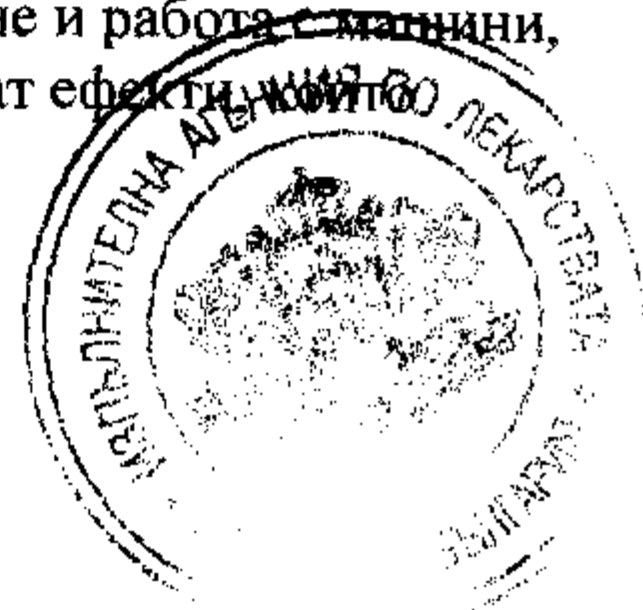
Фертилитет

Липсват данни за ефектите на диметилфумарат върху фертилитета при хора. Данни от предклиничните проучвания не предполагат връзка на диметилфумарат с повишен риск от намален фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Диметилфумарат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Не са провеждани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини, но в клиничните проучвания не са установени свързани с диметилфумарат ефекти, които евентуално да повлияват тази способност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции (честота $\geq 10\%$) при пациенти, лекувани с диметилфумарат, са зачервяване и стомашно-чревни нежелани реакции (т.е. диария, гадене, коремна болка, болка в горната част на корема). Зачервяването и стомашно-чревните нежелани реакции обикновено се появяват в началото на курса на лечение (основно през първия месец), като при пациенти, изпитващи зачервяване и стомашно-чревни нежелани реакции, тези нежелани реакции могат да продължат да се появяват периодично в хода на лечението с диметилфумарат. Най-често съобщаваните нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението (честота $> 1\%$) при пациенти, лекувани с диметилфумарат, са зачервяване (3%) и стомашно-чревни нежелани реакции (4%).

В плацебо-контролирани и неконтролирани клинични проучвания общо 2 468 пациенти получават диметилфумарат за периоди до 4 години с обща експозиция, еквивалентна на 3 588 пациентогодини. Приблизително 1 056 пациенти се лекуват с диметилфумарат за период повече от 2 години. Опитът при неконтролирани клинични изпитвания е в съответствие с опита при плацебо-контролираните клинични изпитвания.

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, съобщавани по-често при пациенти, лекувани с диметилфумарат, спрямо пациенти, получаващи плацебо, са представени в Таблица 1. Данните са получени от 2 основни плацебо-контролирани Фаза III двойнослепи клинични изпитвания, включващи общо 1 529 пациенти, лекувани с диметилфумарат за период до 24 месеца с обща експозиция от 2 371 пациентогодини (вж. точка 5.1). Честотите, описани в таблицата по-долу, се основават на 769 пациенти, лекувани с 240 mg диметилфумарат два пъти дневно, и 771 пациенти, получаващи плацебо.

Нежеланите реакции са представени като предпочитани термини по MedDRA по системо-органни класове. Честотата на нежеланите реакции по-долу е изразена според следните категории:

Много чести	($\geq 1/10$)
Чести	($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечести	($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
Редки	($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
Много редки	($< 1/10\,000$)
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)	

Таблица 1 Нежелани реакции, идентифицирани в контролирани клинични изпитвания и след разрешаването за употреба

Системо-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Категория по честота
Инфекции и инфестации	Гастроентерит	Чести
	Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)	С неизвестна честота
	Херпес зостер ¹	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфопения	Чести
	Левкопения	Чести
	Тромбоцитопения	Нечести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Нечести
	Анафилаксия ¹	С неизвестна честота

	Диспнея ¹	С неизвестна честота
	Хипоксия ¹	С неизвестна честота
	Хипотония ¹	С неизвестна честота
	Ангиедем ¹	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Усещане за парене	Чести
Съдови нарушения	Зачервяване	Много чести
	Горещи вълни	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Гадене	Много чести
	Болка в горната част на корема	Много чести
	Коремна болка	Много чести
	Повръщане	Чести
	Диспепсия	Чести
	Гастрит	Чести
	Стомашно-чревно нарушение	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишение на аспартатаминотрансферазата	Чести
	Повишение на аланинаминотрансфераза	Чести
	Увреждане на черния дроб, причинено от прием на лекарства ¹	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус	Чести
	Обрив	Чести
	Еритем	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Протеинурия	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Усещане за топлина	Чести
Изследвания	Данни за кетонни тела в урината	Много чести
	Наличие на албумин в урината	Чести
	Понижени стойности на броя на левкоцитите	Чести

¹ Нежелани реакции, получени само в периода след разрешаване за употреба

Описание на избрани нежелани реакции

Зачервяване

В плацебо-контролираните проучвания честота на зачервяване (34% спрямо 4%) и горещи вълни (7% спрямо 2%) се повишава при пациенти, лекувани с диметилфумарат, в сравнение с плацебо.



Зачервяването обикновено се описва като хиперемия или горещи вълни, но може да включва и други събития (напр. затопляне, почервяване, сърбеж и усещане за парене). Събитията, свързани със зачервяване, са с тенденция за поява в началото на курса на лечение (най-вече през първия месец), като при пациентите със зачервяване тези събития могат да продължат да се появяват периодично в хода на лечението с диметилфумарат.

При по-голямата част от пациентите със зачервяване, събитията, свързани със зачервяване, са леки до умерени по тежест. Общо 3% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, преустановяват лечението поради зачервяване. Честотата на сериозното зачервяване, което може да се характеризира с генерализиран еритем, обрив и/или пруритус, е по-малко от 1% от пациентите, лекувани с диметилфумарат (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Стомашно-чревни нарушения

Честотата на стомашно-чревните събития (напр. диария [14% спрямо 10%], гадене [12% спрямо 9%], болка в горната част на корема [10% спрямо 6%], коремна болка [9% спрямо 4%], повръщане [8% спрямо 5%] и диспепсия [5% спрямо 3%]) е повишена при пациенти, лекувани с диметилфумарат, в сравнение с плацебо.

Стомашно-чревните събития са с тенденция за поява в началото на курса на лечение (най-вече през първия месец), като при пациентите със стомашно-чревни събития, тези събития могат да продължат да се появяват периодично в хода на лечението с диметилфумарат.

При по-голямата част от пациентите със стомашно-чревни събития тези събития са леки или умерени по тежест. Четири процента от пациентите, лекувани с диметилфумарат, преустановяват лечението поради стомашно-чревни събития.

Честотата на сериозните стомашно-чревни събития, включително гастроентерит и гастрит, се наблюдава при 1% от пациентите, лекувани с диметилфумарат (вж. точка 4.2).

Чернодробна функция

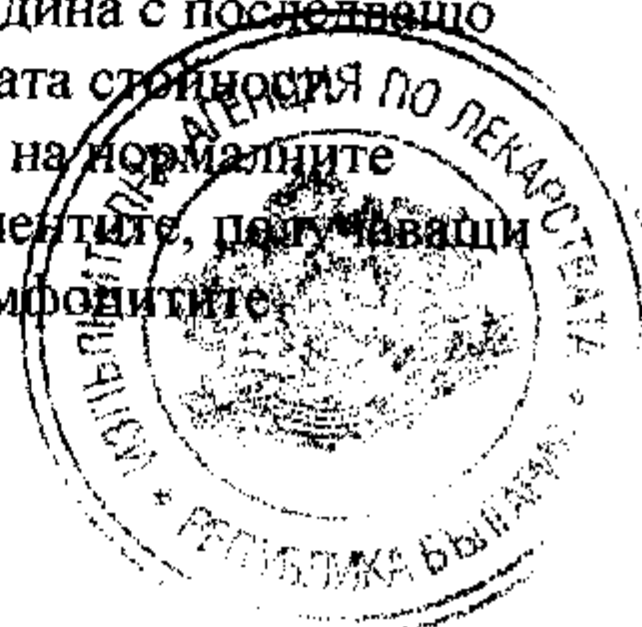
Въз основа на данните от плацебо-контролирани проучвания по-голямата част от пациентите с повишения на чернодробните трансаминази са със стойности < 3 пъти горната граница на нормата (ГГН). Повишена честота на повишения на чернодробните трансаминази при пациенти, лекувани с диметилфумарат в сравнение с плацебо, се наблюдава най-вече през първите 6 месеца от лечението.

Повишения на аланинаминотрансферазата и аспартатаминотрансферазата ≥ 3 пъти ГГН са наблюдавани съответно при 5% и 2% от пациентите, третирани с плацебо, и при 6% и 2% от пациентите, лекувани с диметилфумарат. Честотата на преустановяване на лечението поради повишени стойности на чернодробните трансаминази е $< 1\%$ и е подобна при пациенти, лекувани с диметилфумарат, или получаващи плацебо. Повишения на трансаминазите ≥ 3 пъти ГГН със съпътстващи повишения на общия билирубин > 2 пъти ГГН не се наблюдават в плацебо-контролирани проучвания.

Повишение на чернодробните ензими и случаи на предизвикано от прием на лекарство увреждане на черния дроб (повишения на трансаминазите ≥ 3 пъти ГГН със съпътстващи повишения на общия билирубин > 2 пъти ГГН) се съобщават в периода след разрешението за употреба при приложение на диметилфумарат, като отшумяват след спиране на лечението.

Лимфопения

При плацебо-контролираните проучвания, по-голямата част от пациентите ($> 98\%$) имат нормални стойности на лимфоцитите преди започване на лечението. При лечение с диметилфумарат, средният брой на лимфоцитите намалява през първата година с последващо плато. Броят на лимфоцитите намалява средно с около 30% спрямо изходната стойност. Средната стойност и медианата на броя на лимфоцитите остават в рамките на нормалните граници. Брой на лимфоцитите $< 0,5 \times 10^9/l$ е наблюдаван при $< 1\%$ от пациентите, получаващи плацебо, и при 6% от пациентите, лекувани с диметилфумарат. Брой на лимфоцитите



$< 0,2 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 1 пациент, лекуван с диметилфумарат, и при нито един от пациентите, получаващи плацебо.

При клинични проучвания (контролирани и неконтролирани) 41% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, имат лимфопения (определена в тези проучвания като $< 0,91 \times 10^9/l$). При 28% от пациентите е наблюдавана лека лимфопения (брой на лимфоцитите $\geq 0,8 \times 10^9/l$ до $< 0,91 \times 10^9/l$); при 10% от пациентите е наблюдавана умерена лимфопения (брой на лимфоцитите $\geq 0,5 \times 10^9/l$ до $< 0,8 \times 10^9/l$), персистираща в продължение на поне шест месеца; при 2% от пациентите е наблюдавана тежка лимфопения (брой на лимфоцитите $< 0,5 \times 10^9/l$), персистираща в продължение на поне шест месеца. В групата с тежка лимфопения броят на лимфоцитите при повечето пациенти остава $< 0,5 \times 10^9/l$ при продължително лечение.

В допълнение в неконтролирано проспективно постмаркетингово проучване на седмица 48 от лечението с диметилфумарат ($n = 185$) броят $CD4^+$ Т-клетки е бил умерено (брой $\geq 0,2 \times 10^9/l$ до $< 0,4 \times 10^9/l$) или значително ($< 0,2 \times 10^9/l$) понижен съответно при до 37% или 6% от пациентите, докато понижението на $CD8^+$ Т-клетките е било наблюдавано по-често при до 59% от пациентите с брой $< 0,2 \times 10^9/l$ и при 25% от пациентите с брой $< 0,1 \times 10^9/l$.

Инфекции, включително ПМЛ и опортюнистични инфекции

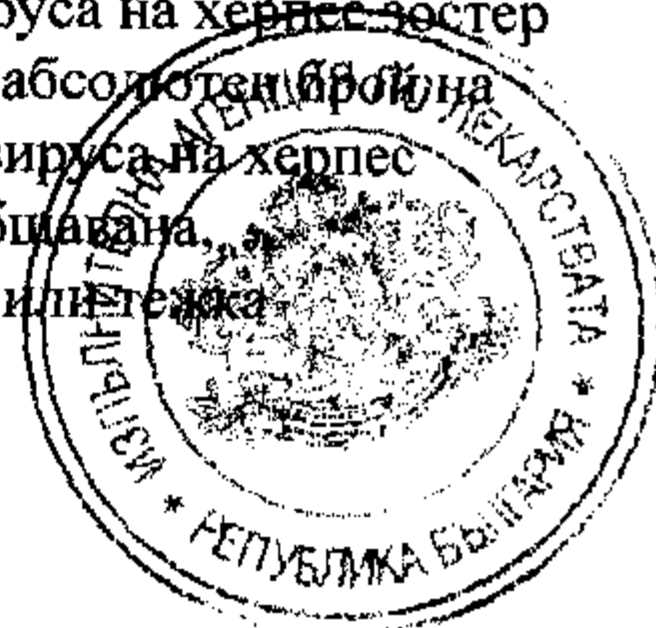
При лечение с диметилфумарат са съобщавани случаи на инфекции с вируса на John Cunningham (JCV), причиняващ прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) (вж. точка 4.4). ПМЛ може да бъде смъртоносна или да доведе до тежка инвалидност. При едно от клиничните изпитвания един пациент, приемащ диметилфумарат, е развил ПМЛ при наличие на продължителна тежка лимфопения (брой на лимфоцитите предимно $< 0,5 \times 10^9/l$ в продължение на 3,5 години) с летален изход. В периода след разрешаване за употреба ПМЛ е възниквала и при наличие на умерена и лека лимфопения ($> 0,5 \times 10^9/l$ до $< ДГН$, посочена от конкретната лаборатория, извършила изследването).

При няколко случая на ПМЛ с определени подгрупи Т-клетки, към момента на поставяне на диагнозата ПМЛ е установено, че броят $CD8^+$ Т-клетки е понижен до $< 0,1 \times 10^9/l$, а понижението на броя $CD4^+$ Т-клетки е вариало (в диапазона от $< 0,05$ до $0,5 \times 10^9/l$) и е корелирало повече с цялостната тежест на лимфопенията ($< 0,5 \times 10^9/l$ до $< ДГН$). В резултат от това, съотношението $CD4^+/CD8^+$ е било увеличено при тези пациенти.

Продължителната умерена до тежка лимфопения изглежда увеличава риска от възникване на ПМЛ по време на лечение с диметилфумарат, но ПМЛ е възниквала и при пациенти с лека лимфопения. Освен това повечето случаи на ПМЛ в периода след разрешаване за употреба са възникнали при пациенти на възраст > 50 години.

Съобщавани са инфекции с вируса на херпес зостер при употреба на диметилфумарат. В продължаващо дългосрочно разширено проучване, в което 1 736 пациенти с МС са лекувани с диметилфумарат, приблизително 5% имат един или повече случая на херпес зостер, повечето от които са леки до умерени по тежест. Повечето участници, включително тези със сериозна инфекция с вируса на херпес зостер, имат брой на лимфоцитите над долната граница на нормата. Лимфопенията при повечето участници със съпътстващ брой на лимфоцитите под ДГН е оценена като умерена или тежка.

В периода след разрешаване за употреба повечето случаи на инфекция с вируса на херпес зостер не са сериозни и отшумяват след лечение. Налични са ограничени данни за абсолютен брой на лимфоцитите (absolute lymphocyte count, ALC) при пациенти с инфекция с вируса на херпес зостер в периода след разрешаване за употреба. Въпреки това, когато е съобщавана, лимфопенията при повечето пациенти е умерена ($< 0,8 \times 10^9/l$ до $0,5 \times 10^9/l$) или тежка ($< 0,5 \times 10^9/l$ до $0,2 \times 10^9/l$) (вж. точка 4.4).



Отклонения в лабораторните показатели

При плацебо-контролираните проучвания измерената стойност на кетонни тела в урината (1+ или повече) е по-висока при пациенти, лекувани с диметилфумарат (45%), в сравнение с плацебо (10%). Не са наблюдавани нежелани клинични последици при клиничните изпитвания.

Нивата на 1,25-дихидроксивитамин D се понижават при пациентите, лекувани с диметилфумарат, спрямо плацебо (медиана на процентното понижение спрямо изходната стойност след 2 години съответно с 25% спрямо 15%), а нивата на паратиреоидния хормон (ПТХ) се повишават при пациентите, лекувани с диметилфумарат, спрямо плацебо (медиана на процентното повишение спрямо изходната стойност след 2 години съответно с 29% спрямо 15%). Средните стойности за двата параметъра остават в нормалния диапазон.

През първите 2 месеца от лечението се наблюдава преходно увеличение на средния брой еозинофили.

Педиатрична популация

Безопасността на диметилфумарат при педиатрични пациенти с множествена склероза под 18-годишна възраст все още не е установена. В малко 24-седмично открито неконтролирано проучване при педиатрични пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза (ПРМС) на възраст от 13 до 17 години (120 mg два пъти дневно за 7 дни, последвано от 240 mg два пъти дневно през останалата част от лечението; проучвана популация за безопасност, n = 22), последвано от 96-седмично продължение на проучването (240 mg два пъти дневно, проучвана популация за безопасност n = 20), профилът на безопасност изглежда подобен на наблюдавания при възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има съобщени случаи на предозиране с диметилфумарат. Симптомите, описани при тези случаи, съответстват на известния профил на нежеланите реакции на диметилфумарат.

Няма известни терапевтични интервенции, които да ускорят елиминирането на диметилфумарат, нито пък има известен антидот. В случай на предозиране е препоръчително да се започне симптоматично поддържащо лечение по клинични показания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства АТС код: L04AX07

Механизъм на действие



Механизмът, по който диметилфумарат упражнява терапевтични ефекти при множествена склероза, не е напълно изяснен. Предклиничните проучвания показват, че фармакодинамичните отговори към диметилфумарат изглежда се медиатират предимно чрез активиране на транскрипционния път на ядрения фактор (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2). Доказано е, че диметилфумарат проявява положителна регулация спрямо Nrf2-зависими антиоксидантни гени при пациенти (напр. NAD(P)H дехидрогеназа, хинон 1; [NQO1]).

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху имунната система

В предклинични и клинични проучвания диметилфумарат демонстрира противовъзпалителни и имуномодулиращи свойства. Диметилфумарат и монометилфумарат, който е основният метаболит на диметилфумарат, значително намаляват активацията на имунните клетки и последващото освобождаване на провъзпалителни цитокини в отговор на възпалителни стимули в предклинични модели.

При клинични проучвания при пациенти с псориазис диметилфумарат засяга лимфоцитните фенотипи чрез низходяща регулация на профили на провъзпалителните цитокини (T_H1, T_H17) и ги отклонява към противовъзпалително производство (T_H2). Диметилфумарат показва терапевтична активност в множество модели на възпалителни и невроинфламаторни поражения. По време на проучвания фаза III при пациенти с МС, лечението с диметилфумарат намалява средния брой на лимфоцитите с приблизително 30% от изходната им стойност в течение на първата година с последващо плато.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са две 2-годишни рандомизирани двойнослепи плацебо-контролирани проучвания [Проучване 1 (DEFINE) с 1 234 пациенти и Проучване 2 (CONFIRM) с 1 417 пациенти] при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза (ПРМС). Пациенти с прогресиращи форми на МС не са включени в тези проучвания.

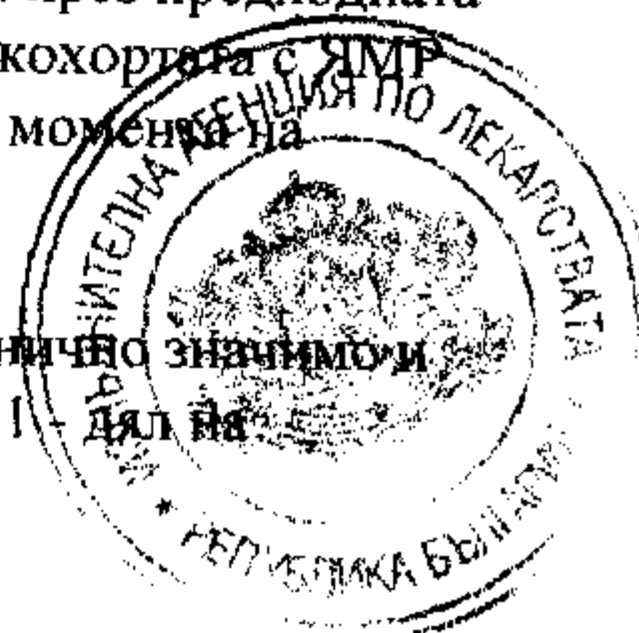
Ефикасността (вж. Таблица 2) и безопасността са доказани при пациенти с общ сбор по Разширената скала за инвалиден статус (Expanded Disability Status Scale, EDSS) от 0 до 5 точки включително, които имат поне 1 рецидив в рамките на една година преди рандомизирането или са били подложени на изследване на мозъка с магнитен резонанс (ЯМР) в рамките на 6 седмици преди рандомизирането, показващо най-малко една лезия, усиlena с гадолиний (Gd+).

Проучване 2 съдържа заслепен за оценяващия (т.е. лекарят по проучването/изследователят, оценяващ отговора към проучваното лекарство, не знае кое е приеманото лекарство) референтен сравнителен продукт – глатирамеров ацетат.

В Проучване 1, пациентите имат следните медиани на изходните характеристики: възраст 39 години, продължителност на заболяването 7,0 години, оценка по EDSS 2,0 точки. Освен това 16% от пациентите имат оценка по EDSS > 3,5 точки, 28% имат ≥ 2 рецидива през предходната година, а 42% са получавали преди това други одобрени лекарства за МС. В кохортата с ЯМР изследване 36% от включените в проучването пациенти имат Gd+ лезии към момента на включване (среден брой на Gd+ лезиите 1,4).

В Проучване 2 пациентите имат следните медиани на изходните характеристики: възраст 37 години, продължителност на заболяването 6,0 години, оценка по EDSS 2,5 точки. Освен това, 17% от пациентите имат оценка по EDSS > 3,5 точки, 32% имат ≥ 2 рецидива през предходната година, а 30% са получавали преди това други одобрени лекарства за МС. В кохортата с ЯМР изследване 45% от включените в проучването пациенти имат Gd+ лезии към момента на включване (среден брой на Gd+ лезиите 2,4).

В сравнение с плацебо, при лекуваните с диметилфумарат пациенти има клинично значимо статистически значимо намаление на: първичната крайна точка в Проучване 1 – дял на



пациентите с рецидив за 2 години; и първичната крайна точка в Проучване 2 - честота на рецидивите на годишна база (annualised relapse rate, ARR) за 2-годишния период.

Честотата на рецидивите на годишна база за глатирамеров ацетат и плацебо в Проучване 2 е съответно 0,286 и 0,401 и отговаря на намаление от 29% ($p = 0,013$), което е в съответствие с одобрената информация за предписващите лекари.

Таблица 2 Ефикасност и безопасност в контролирани проучвания

	DEFINE		CONFIRM		
	Плацебо	Диметил-фумарат 240 mg два пъти дневно	Плацебо	Диметил-фумарат 240 mg два пъти дневно	Глатирамеров ацетат
Клинични крайни точки ^a					
Брой на пациентите	408	410	363	359	350
Честота на рецидивите на годишна база	0,364	0,172 ***	0,401	0,224 ***	0,286 *
Съотношение на честотите [95% CI]		0,47 [0,37; 0,61]		0,56 [0,42; 0,74]	0,71 [0,55; 0,93]
Дял на пациентите с рецидив	0,461	0,270 ***	0,410	0,291 **	0,321 **
Коефициент на риска [95% CI]		0,51 [0,40; 0,66]		0,66 [0,51; 0,86]	0,71 [0,55; 0,92]
Дял с 12-седмично потвърдено прогресиране на инвалидността	0,271	0,164 **	0,169	0,128 #	0,156 #
Коефициент на риска [95% CI]		0,62 [0,44; 0,87]		0,79 [0,52; 1,19]	0,93 [0,63; 1,37]
Дял с 24-седмично потвърдено прогресиране на инвалидността	0,169	0,128 #	0,125	0,078 #	0,108 #
Коефициент на риска [95% CI]		0,77 [0,52; 1,14]		0,62 [0,37; 1,03]	0,87 [0,55; 1,38]
Крайни точки за ЯМР ^b					
Брой на пациентите	165	152	144	147	161
Среден (в скобите - медианен) брой нови или наново уголемяващи се T2 лезии за период от 2 години	16,5 (7,0)	3,2 (1,0) ***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0) ***	9,6 (3,0) ***



Средно отношение на лезиите [95% CI]		0,15 [0,10; 0,23]		0,29 [0,21; 0,41]	0,46 [0,33; 0,63]
Среден (в скобите - медианен) брой Gd лезии за период от 2 години	1,8 (0)	0,1 (0) ***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0) ***	0,7 (0,0) **
Съотношение на шансовете [95% CI]		0,10 [0,05; 0,22]		0,26 [0,15; 0,46]	0,39 [0,24; 0,65]
Среден (в скобите - медианен) брой нови хипоинтензивни T1 лезии за период от 2 години	5,7 (2,0)	2,0 (1,0) ***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0) ***	4,5 (2,0) **
Средно отношение на лезиите [95% CI]		0,28 [0,20; 0,39]		0,43 [0,30; 0,61]	0,59 [0,42; 0,82]

^a Всички анализи на клинични крайни точки са intent-to-treat;

^b ЯМР анализът използва ЯМР кохорта

* p-стойност < 0,05; ** p-стойност < 0,01; *** p-стойност < 0,0001; # няма статистическа значимост

Ефикасност при пациенти с висока активност на заболяването

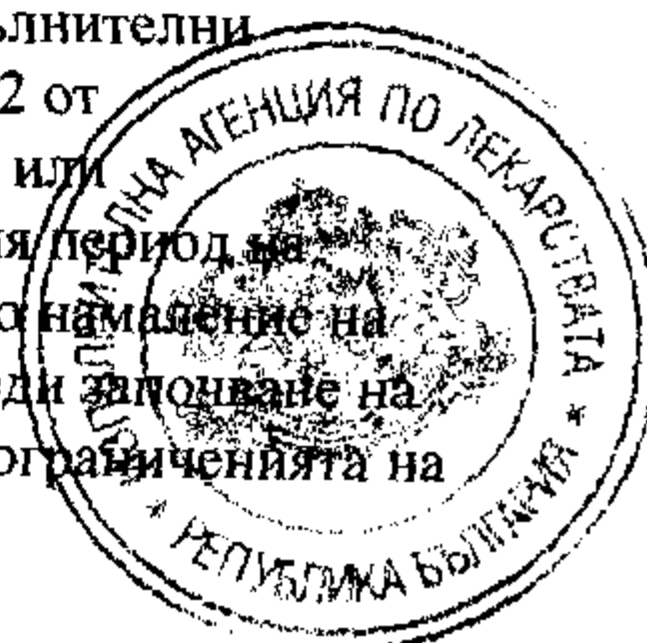
Наблюдаван е възпроизводим ефект на лечението върху рецидивите в подгрупата на пациенти с висока активност на заболяването, докато ефектът върху времето до устойчива 3-месечна прогресия на инвалидността не е ясно установен. Поради дизайна на проучванията, високата активност на заболяването се определя, както следва:

- пациенти с два или повече рецидива за една година и с една или повече усилени с гадолиний (Gd) лезии при ЯМР на мозъка (n = 42 в DEFINE; n = 51 в CONFIRM), или
- пациенти, които не са се повлияли от пълен и адекватен курс (най-малко една година лечение) с бета-интерферон, имали са най-малко един рецидив през предходната година, докато са се лекували, и най-малко 9 T2-хиперинтензивни лезии при ЯМР на черепа или най-малко 1 усилена с гадолиний (Gd) лезия, или при пациенти с непроменена или повишена честота на рецидивите през изминалата година, в сравнение с предходните 2 години (n = 177 в DEFINE; n = 141 в CONFIRM).

Педиатрична популация

Диметилфумарат е оценен в проспективно открито неконтролирано проучване при 22 педиатрични пациенти с ПРМС на възраст от 13 до 17 години (4 пациенти на възраст ≤ 14 години). Пациентите са получавали 120 mg диметилфумарат два пъти дневно за 7 дни, последвано от 240 mg два пъти дневно за 24 седмици. Медианната стойност на броя на новите или новоувеличили се T2 хиперинтензивни лезии се променя от 2 през осемседмичния период на оценка преди лечението до 0 през последните 8 седмици от периода на лечението (медианна стойност на промяната -2, n = 16).

Впоследствие пациентите са включени в продължение на проучването за допълнителни 96 седмици. Сред 10 пациенти с данни от ЯМР между седмица 64 и седмица 72 от продължението на проучването медианната стойност на броя пациенти с нови или новонарастващи хиперинтензивни T2 лезии е била 0 (диапазон 0,2). През целия период на лечение (120 седмици), ARR е била 0,2, което представлява 84,5% относително намаляване на пристъпите (n = 20; 95% CI [66,8; 92,8], p < 0,0001) в сравнение с годината преди започване на лечението. Тези данни трябва да се разглеждат предпазливо, имайки предвид ограниченията на



дизайна на проучването (отсъствие на контролна група, сравнение на данните преди прилагането спрямо тези след прилагането) (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение диметилфумарат се подлага на бърза предсистемна хидролиза от естерази и се превръща в своя основен метаболит – монометилфумарат, който също е активен. Диметилфумарат не може да се определи количествено в плазмата след перорално приложение. Следователно всички фармакокинетични анализи, свързани с диметилфумарат, са извършени с плазмени концентрации на монометилфумарат.

Фармакокинетичните данни са получени при пациенти с множествена склероза и здрави доброволци.

Абсорбция

T_{max} на монометилфумарат е от 2 до 2,5 часа. Тъй като стомашно-устойчивите твърди капсули диметилфумарат съдържат минитаблетки, които са защитени с ентérosолвентно покритие, абсорбцията не започва, докато минитаблетките не напуснат стомаха (обикновено за по-малко от 1 час). След прием на 240 mg два пъти дневно с храна, медианата на пиковата плазмена концентрация (C_{max}) е 1,72 mg/l, а общата площ под кривата (AUC), представляваща експозицията, е 8,02 h.mg/l при пациенти с множествена склероза. Като цяло C_{max} и AUC нарастват приблизително пропорционално на дозата в проучения дозов диапазон (120 mg до 360 mg). При лица с множествена склероза са прилагани две дози от 240 mg с период от 4 часа между дозите, като част от схема на дозиране с прием три пъти дневно. Това води до минимално кумулиране на експозицията, което води до повишение на медианната стойност на C_{max} от 12%, в сравнение с прием два пъти дневно (1,72 mg/l при прием два пъти дневно в сравнение с 1,93 mg/l при прием три пъти дневно), без никакви последствия за безопасността.

Храната не оказва клинично значим ефект върху експозицията на диметилфумарат. Въпреки това, диметилфумарат трябва да се приема с храна поради по-добрата поносимост по отношение на зачервяването или стомашно-чревните нежелани събития (вж. точка 4.2).

Разпределение

Привидният обем на разпределение след перорален прием на 240 mg диметилфумарат варира между 60 l и 90 l. Свързването на монометилфумарат с плазмените протеини при хора обикновено е в диапазона от 27% до 40%.

Биотрансформация

При хора диметилфумарат се метаболизира екстензивно, като по-малко от 0,1% от дозата се екскретират като непроменен диметилфумарат в урината. Първоначалният метаболизъм се извършва от естерази, които са широко разпространени в стомашно-чревния тракт, кръвта и тъканите, преди активното вещество да достигне до системното кръвообращение. Допълнителен метаболизъм се осъществява чрез цикъла на трикарбоксилите киселини, без участието на системата на цитохром P450 (CYP).

Проучване на единична доза от 240 mg ^{14}C -диметилфумарат определя глюкозата като преобладаващ метаболит в плазмата при хора. Другите циркулиращите метаболити включват фумарова киселина, лимонена киселина и монометилфумарат. Метаболизмът на фумаровата киселина надолу по веригата се осъществява чрез цикъла на трикарбоксилите киселини, като издишването на CO_2 е основен път на елиминиране.

Елиминиране

Издишването на CO_2 е основният път за елиминиране на диметилфумарат, чрез който се елиминират 60% от дозата.



Елиминирането чрез бъбреците и фекалиите са второстепенни пътища на елиминиране, допринасящи съответно за елиминирането на 15,5% и 0,9% от дозата.

Терминалният полуживот на монометилфумарат е кратък (приблизително 1 час) и при повечето индивиди след 24 часа в кръвообращението не се открива монометилфумарат. Кумулиране на изходното лекарство или монометилфумарат не настъпва при многократно прилагане на диметилфумарат по терапевтичната схема.

Линейност

Експозицията на диметилфумарат се повишава по приблизително пропорционален на дозата начин, при еднократно и многократно прилагане на дози в проучения дозов диапазон от 120 mg до 360 mg.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Въз основа на резултатите от дисперсионен анализ (ANOVA), телесното тегло е основната ковариата на експозицията (представена чрез C_{max} и AUC) при пациенти с ПРМС, но не повлиява мерките за безопасност и ефикасност, оценени в клиничните проучвания.

Полът и възрастта не оказват клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на диметилфумарат. Фармакокинетиката при пациенти на възраст 65 и повече години не е проучена.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил при прием на 240 mg диметилфумарат два пъти дневно е оценен в малко открито неконтролирано проучване при пациенти с ПРМС на възраст от 13 до 17 години ($n = 21$). Фармакокинетиката на диметилфумарат при тези пациенти в юношеска възраст е в съответствие с наблюдаваната преди това при възрастни пациенти (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12h} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, което съответства на обща дневна AUC 7,24 h.mg/l).

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбречната екскреция е второстепенен път за елиминиране на диметилфумарат, чрез който се елиминират по-малко от 16% от приложената доза, оценяване на фармакокинетиката при лица с бъбречно увреждане не е проведено.

Чернодробно увреждане

Тъй като диметилфумарат и монометилфумарат се метаболизират от естерази без участието на системата на CYP450, оценяване на фармакокинетиката при лица с чернодробно увреждане не е проведено.

5.3 Предклинични данни за безопасност

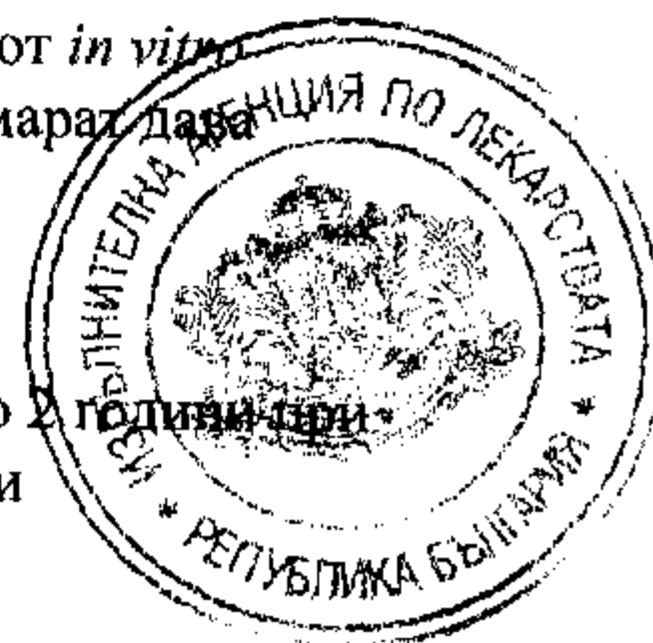
Нежеланите реакции, описани в точките за токсикология и репродуктивна токсичност по-долу, не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция.

Мутагенеза

Диметилфумарат и монометилфумарат дават отрицателен резултат в поредица от *in vitro* изследвания (Ames, хромозомни аберации в клетки от бозайници). Диметилфумарат дава отрицателен резултат и в *in vivo* микронуклеарно изследване при плъхове.

Канцерогенеза

Проучванията за канцерогенност на диметилфумарат са проведени за период до 2 години при мишки и плъхове. Диметилфумарат е прилаган перорално в дози от 25, 75, 200 и



400 mg/kg/дневно при мишки и в дози от 25, 50, 100 и 150 mg/kg/дневно при плъхове. При мишки честотата на карцином на бъбречните тубули се увеличава при приложение на 75 mg/kg/дневно, при експозиция (AUC), еквивалентна на тази при приложение на препоръчителната доза при хора. При плъхове честотата на карцином на бъбречните тубули се увеличава при приложение на 100 mg/kg/дневно, при експозиция, приблизително 2 пъти по-висока от тази при приложение на препоръчителната доза при хора. Значението на тези находки по отношение на риска при хора е неизвестно.

Честотата на сквамозноклетъчен папилом и карцином в негландуларния стомах (предстомах) се повишава при експозиция, еквивалентна на тази при приложение на препоръчителната доза при хора, при мишки, и под нивото на експозиция, еквивалентно на тази при приложение на препоръчителната доза за хора, при плъхове (въз основа на AUC). Предстомахът при гризачите няма човешки аналог.

Токсикология

Неклиничните проучвания при гризачи, зайци и маймуни са проведени със суспензия на диметилфумарат (диметилфумарат в 0,8% хидроксипропилметилцелулоза), приложена чрез перорална сонда. Проведено е проучване при кучета с многократно перорално прилагане на диметилфумарат под формата на капсули.

Промени в бъбреците са наблюдавани след многократно перорално прилагане на диметилфумарат при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Епителна регенерация на бъбречните тубули, предполагаща увреждане, е наблюдавана при всички животински видове. Хиперплазия на бъбречните тубули е наблюдавана при плъхове с доживотен прием (2-годишно проучване). При кучета, получавали ежедневно перорални дози диметилфумарат в продължение на 11 месеца, изчислената допустима граница за корова атрофия е наблюдавана при приложение на дози 3 пъти над препоръчителната на базата на AUC. При маймуни, получавали ежедневно перорални дози диметилфумарат в продължение на 12 месеца, некроза на единични клетки е наблюдавана при дози 2 пъти над препоръчителната на базата на AUC. Интерстициална фиброза и корова атрофия са наблюдавани при доза 6 пъти над препоръчителната на базата на AUC. Значението на тези находки за хора е неизвестно.

В тестисите на плъхове и кучета е наблюдавана дегенерация на епитела на семенните каналчета. Находките са наблюдавани при плъхове при доза, приблизително равна на препоръчителната, и при кучета при доза 3 пъти над препоръчителната (на базата на AUC). Значението на тези находки за хора е неизвестно.

Находките в предстомаха на мишки и плъхове се състоят от сквамозноклетъчна епителна хиперплазия и хиперкератоза, възпаление и сквамозноклетъчен папилом и карцином при проучвания с продължителност 3 месеца или повече. Предстомахът при мишки и плъхове няма човешки аналог.

Репродуктивна токсичност

Пероралното приложение на диметилфумарат при мъжки плъхове в дози 75, 250 и 375 mg/kg/дневно преди и по време на чифтосването не оказва ефекти върху фертилитета на мъжките животни до най-високата тествана доза (най-малко 2 пъти по-висока от препоръчителната доза на базата на AUC). Пероралното приложение на диметилфумарат при женски плъхове в дози 25, 100 и 250 mg/kg/дневно преди и по време на чифтосването, както и до ден 7 на бременността, предизвиква намаляване на броя на естралните цикли за 14-дневен период и увеличаване на броя на животните с продължителен диеструс при най-високата тествана доза (11 пъти по-висока от препоръчителната доза на базата на AUC). Тези промени обаче не повлияват фертилитета или броя на създадените жизнеспособни фетуси.



Доказано е, че диметилфумарат преминава плацентната мембрана и попада във феталната кръв при плъхове и зайци, със съотношения на феталните към майчините плазмени концентрации съответно от 0,48 до 0,64 и 0,1. Не са наблюдавани малформации при каквато и да е доза на диметилфумарат при плъхове или зайци.

Приложението на диметилфумарат в перорални дози от 25, 100 и 250 mg/kg/дневно при бременни плъхове през периода на органогенезата води до нежелани реакции при майката при доза 4 пъти по-висока от препоръчителната на базата на AUC, и до ниско тегло на фетуса и забавена осификация (метатарзални фаланги и фаланги на задните крайници) при доза 11 пъти по-висока от препоръчителната на базата на AUC. Ниското тегло на фетуса и забавената осификация се считат за вторични по отношение на токсичността за майката (намаляване на телесното тегло и консумацията на храна).

Пероралното приложение на диметилфумарат в дози 25, 75 и 150 mg/kg/дневно при бременни зайци по време на органогенезата няма ефект върху ембриофеталното развитие и води до намаляване на телесно тегло на майката при доза 7 пъти по-висока от препоръчителната, и до увеличаване на броя на абортите при доза 16 пъти по-висока от препоръчителна на базата на AUC.

Пероралното приложение на диметилфумарат в дози 25, 100 и 250 mg/kg/дневно при плъхове по време на бременност и кърмене води до по-ниско телесно тегло на поколението F1, както и забавяне в половото съзряване при мъжките животни от F1 при доза 11 пъти по-висока от препоръчителната на базата на AUC. Липсват ефекти върху фертилитета в поколението F1. По-ниското телесно тегло на потомството се счита за вторично по отношение на токсичността за майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата (минитаблетки с ентérosолвентно покритие)

Микрокристална целулоза (E 460)

Кросповидон (E 1202)

Талк (E 553b)

Повидон (E 1201)

Силициев диоксид, колоиден безводен (E 551)

Магнезиев стеарат (E 470b)

Триетилцитрат (E 1505)

Съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1)

Хидроксипропилметилцелулоза (E 464)

Титанов диоксид (E 171)

Триацетин (E 1518)

Капсулна обвивка

Желатин

Титанов диоксид (E 171)

Брилянтно синьо FCF-FD&C Синьо 1 (E 133)

Жълт железен оксид (E 172)

Отпечатан надпис върху капсулата (черно мастило)

Шеллак (E 904)

Калиев хидроксид (E 525)

Пропиленгликол (E 1520)



Черен железен оксид (Е 172)
Амоняк, концентриран разтвор (Е 527)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от HDPE с капачки от PP/HDPE със запечатване и отделение със сушител силикагел, съдържащи 100 капсули.
Не поглъщайте сушителя.

OPA/Alu/PVC//Alu блистери или OPA/Alu/PVC//Alu блистери с единични дози.

Доприлад 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

14 стомашно-устойчиви капсули (7 капсули x 2 блистера)

14 x 1 стомашно-устойчиви капсули (перфориран блистер с единични дози)

100 стомашно-устойчиви капсули (бутилка)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Доприлад 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

56 стомашно-устойчиви капсули (7 капсули x 8 блистера)

1 x 56 стомашно-устойчиви капсули (перфориран блистер с единични дози)

168 стомашно-устойчиви капсули (7 капсули x 24 блистера)

1 x 168 стомашно-устойчиви капсули (перфориран блистер с единични дози)

100 стомашно-устойчиви капсули (бутилка)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Доприлад 120 mg: Регистрационен №:20230037

Доприлад 240 mg: Регистрационен №:20230038

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23.02.2023

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2023

