

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диметилфумарат Гедеон Рихтер 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Диметилфумарат Гедеон Рихтер 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Dimethyl Fumarate Gedeon Richter 120 mg gastro-resistant hard capsules

Dimethyl Fumarate Gedeon Richter 240 mg gastro-resistant hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20240175/176
Разрешение №	-70028-9
ВГ/МА/МР	29-09-2025
Датум на издана	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Диметилфумарат Гедеон Рихтер 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

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

Диметилфумарат Гедеон Рихтер 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

Диметилфумарат Гедеон Рихтер 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Твърдите капсули са непрозрачни, в тъмно зелен („капаче“) и бял („тяло“) цвят, с отпечатан, черен надпис „120“. Размер на капсулата № 1 (дължина припл. 19,4 mm). Съдържанието на капсулите е бели микротаблетки.

Диметилфумарат Гедеон Рихтер 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули,

Твърдите капсули са непрозрачни, в тъмно зелен цвят („капаче и тяло“) с отпечатан, черен надпис „240“. Размер на капсулата № 00 (дължина припл. 23,3 mm). Съдържанието на капсулите е бели микротаблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Диметилфумарат Гедеон Рихтер е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти на възраст 13 и повече години с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС).

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 са минали 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.

Диметилфумарат Геден Рихтер трябва да се приема с храна (вж. точка 5.2). При пациентите, които може да имат зачервяване или стомашно-чревни нежелани реакции, приемът на Диметилфумарат Геден Рихтер 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 с ограничена експозиция при пациенти на възраст 55 и повече години и не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 и повече години, за да се определи дали те отговарят по различен начин, в сравнение с по-младите пациенти (вж. точка 5.2). На базата на начина на действие на активното вещество, няма теоретични основания за каквото и да било изискване за корекции на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Диметилфумарат не е проучван при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. На базата на клиникофармакологични проучвания корекции на дозата не са необходими (вж. точка 5.2). Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с тежко бъбречно или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Дозировката е еднаква при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 13 и повече години.

Има ограничени данни при деца на възраст между 10 и 12 години. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но не могат да бъдат направени препоръки относно дозировката.

Безопасността и ефикасността на диметилфумарат при деца на възраст под 10 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

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 микротаблетките предотвратява дразнещи ефекти върху стомашно-чревния тракт.



4.3 Противопоказания

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

Подозирана или потвърдена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кръвни/лабораторни тестове

Бъбречна функция

Промени в резултатите от бъбречните лабораторни тестове са наблюдавани в клинични проучвания при пациенти, лекувани с диметилфумарат (вж. точка 4.8). Клиничните последици 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.

Чернодробна функция

В резултат от лечението с диметилфумарат може да възникне лекарствено индуцирано увреждане на черния дроб, включващо повишение на чернодробните ензими (≥ 3 пъти горната граница на нормата (ГГН)) и увеличение на нивата на общия билирубин (≥ 2 ГГН). Времето до настъпването може да бъде в рамките на дни, няколко седмици или по-дълъг период. След спиране на лечението се наблюдава отшумяване на нежеланите реакции. Оценка на серумните аминотрансферази (напр. аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST)) и нивата на общия билирубин се препоръчва преди започване на лечението и по време на лечението, както е клинично показано.

Лимфоцити

Пациентите, лекувани с диметилфумарат, могат да развият лимфопения (вж. точка 4.8). Данни от актуална пълна кръвна картина, включително за лимфоцитите, трябва да се получат преди започване на лечението с Диметилфумарат Гедеон Рихтер.

Ако се установи, че броят на лимфоцитите е под нормалния диапазон преди започване на лечението с диметилфумарат, трябва да се направи щателна оценка на възможните причини. 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.

След започване на терапията 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 ПМЛ, както следва:

- Лечението трябва да се спре при пациенти с продължителна тежка лимфопения (брой на лимфоцитите $< 0,5 \times 10^9/l$), персистиращ в продължение на повече от 6 месеца.



- При пациенти с продължително умерено намаляване на абсолютния 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 Гедеон Рихтер трябва да се преоцени.
- При пациенти с брой на лимфоцитите под долната граница на нормата (ДГН), дефинирана според референтния диапазон на местната лаборатория, се препоръчва редовно проследяване на абсолютния брой на лимфоцитите. Трябва да се вземат предвид допълнителните фактори, които могат в още по-голяма степен да повишат индивидуалния риск от ПМЛ (вж. подраздела за ПМЛ по-долу).

Броят на лимфоцитите трябва да се проследява до оздравяването (вж. точка 5.1). След оздравяването и при липса на алтернативни варианти за лечение решенията дали да се започне отново Диметилфумарат Гедеон Рихтер или не след спиране на лечението трябва да се основават на клиничната преценка.

Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)

Преди започване на лечението с Диметилфумарат Гедеон Рихтер трябва да е налице изходно ЯМР изображение (обикновено получено в рамките на 3-те предходни месеца) за справка.

Необходимостта от допълнително ЯМР сканиране трябва да се преценява съгласно националните и местните препоръки. ЯМР изследвания може да се обсъждат 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, причинявана от вируса на John-Cunningham (JCV), която може да бъде смъртоносна или да доведе до тежка инвалидност.

Случаи на ПМЛ са възниквали 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 настъпвали след приблизително 1 до 5 години лечение, макар точната връзка с продължителността на лечението да не е известна.
- значително намаляване на броя CD4+ и особено CD8+ Т-клетки, които са важни за имунната защита (вж. точка 4.8), и
- предходна имуносупресивна или имуномодулаторна терапия (вж. по-долу)

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



При първите признаци или симптоми, предполагащи ПМЛ, Диметилфумарат Геден Рихтер трябва да се спре и да се извършат съответните диагностични оценки, включително определяне на ДНК на JCV в цереброспиналната течност (ЦСТ) чрез метода за количествено определяне, полимеразна верижна реакция (polymerase chain reaction, PCR). Симптомите на ПМЛ могат да наподобяват рецидив на МС. Типичните симптоми, свързани с ПМЛ, са разнообразни, прогресират в продължение на дни до седмици и включват прогресираща слабост в едната страна на тялото или непохватност на крайниците, смущения 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 JCV инфекция. 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 Геден Рихтер трябва да бъде окончателно прекратено.

Предходно лечение с имunosупресори или имуномодулатори

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

Случаи на ПМЛ се съобщават при пациенти, лекувани преди това с натализумаб, за който ПМЛ е установен риск. 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 превключване на пациенти от друга болест-модифицираща терапия на Диметилфумарат Геден Рихтер полуживотът и механизмът на действие на тази друга терапия трябва да се обсъдят с цел да се избегне адитивен имуноен ефект, като същевременно се намали рискът от повторно активиране на МС. Изследвания на пълната кръвна картина се препоръчват преди започване на лечение с Диметилфумарат Геден Рихтер и периодично в хода на лечението (вж. „Кръвни/лабораторни тестове” по-горе).

Тежко бъбречно или чернодробно увреждане



Диметилфумарат не е проучван при пациенти с тежко бъбречно или тежко 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 проучвания 34% от лекуваните с диметилфумарат пациенти имат 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 полезен при пациенти, които страдат от непоносимо зачервяване (вж. точка 4.5). В две проучвания при здрави доброволци намалява появата и тежестта на зачервяването в периода на приложението.

При клинични проучвания 3 от общо 2 560 лекувани с диметилфумарат пациенти изпитват сериозни симптоми на зачервяване, които вероятно представляват реакции на свръхчувствителност или анафилактични реакции. Тези нежелани реакции не са животозастрашаващи, но водят до хоспитализация. Предписващите лекари и пациентите трябва да внимават за тази възможност в случай на тежки реакции на зачервяване (вж. точки 4.2, 4.5 и 4.8).

Анафилактични реакции

След приложение на диметилфумарат в постмаркетингови условия се съобщават случаи на анафилаксия/анафилактична реакция (вж. точка 4.8). Симптомите могат да включват диспнея, хипоксия, хипотония, ангиоедем, обрив или уртикария. Механизмът на анафилаксия, индуцирана от диметилфумарат, 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 Геден Рихтер 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 фаза 3 плацебо-контролирани проучвания честотата на инфекциите (60% срещу 58%) и сериозните инфекции (2% срещу 2%) е подобна при пациенти, лекувани съответно с 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 Геден Рихтер и да се направи повторна оценка на ползите и рисковете, преди да се поднови терапията. Пациентите, получаващи Диметилфумарат Геден Рихтер, трябва да бъдат инструктирани да съобщават на лекаря за симптоми на инфекции. Пациентите със сериозни инфекции не трябва да започват лечение с Диметилфумарат Геден Рихтер, 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 терапията продължи при наличие на умерена до тежка продължителна лимфопения, рискът от опортюнистична инфекция, включително ПМЛ, не може да бъде изключен (вж. точка 4.4, подточката относно ПМЛ).

Херпес зостер инфекции

Съобщават се случаи на херпес зостер при диметилфумарат (вж. точка 4.8). Повечето случаи не са сериозни, но са съобщавани и сериозни случаи, включително дисеминиран херпес зостер, херпес зостер офталмикус, херпес зостер отикус, херпес зостер неврологична инфекция, херпес зостер менингоенцефалит и херпес зостер менингомиелит. Тези нежелани реакции могат да настъпят по всяко време в хода на лечението. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на херпес зостер, особено когато е съобщавана съпътстваща лимфоцитопения. Ако се развие херпес зостер, трябва да бъде приложено подходящото лечение. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти със сериозни инфекции до отшумяване на инфекцията (вж. точка 4.8).

Започване на лечението

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

Синдром на Fanconi

Съобщавани са случаи на синдрома на Fanconi с 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 кръвна захар), хипераминоацидурия и фосфатурия (възможно е да е едновременно с хипофосфатемия). Прогресията може да включва симптоми, като например 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 обмисли синдром на Fanconi и да се извършат подходящи изследвания.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антинеопластична терапия, терапия с имуносупресори или кортикостероиди



Диметилфумарат не е проучван в комбинация с антинеопластични или имуносупресивни терапии и следователно, при съпътстващо приложение е необходимо повишено внимание. При клинични проучвания на множествена склероза, съпътстващото лечение на пристъпите с кратък курс на интравенозно прилагани кортикостероиди не е свързано с клинично значимо повишаване на честотата на инфекциозни заболявания.

Ваксини

Съпътстващо приложение на неживи ваксини в съответствие с националните имунизационни календари може да се обмисли по време на терапията с Диметилфумарат Гедон Рихтер. В клинично проучване, включващо общо 71 пациенти с ПРМС, пациентите приемащи диметилфумарат 240 mg два пъти дневно в продължение на най-малко 6 месеца (n=38) или на непегилиран интерферон в продължение на най-малко 3 месеца (n=33), постигат сравним имунен отговор (дефиниран като ≥ 2 -кратно увеличение от титъра преди ваксинацията до титъра след ваксинацията) на тетаничен токсид (сенсibiliзиращ антиген) и конюгирана менингококова полизахаридна С ваксина (неоантиген), докато имунният отговор към различните серотипове на неконюгирана 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (независим от Т-клетки антиген) варира и в двете групи за лечение. Положителен имунен отговор, дефиниран като ≥ 4 -кратно увеличение на титъра на антителата към трите ваксини, се постига от по-малко участници и в двете групи за лечение. Констатиран са малки числени различия в отговора към тетаничен токсид и пневмококов полизахарид серотип 3 в полза на непегилирания интерферон.

Липсват клинични данни за ефикасността и безопасността на атенюираните ваксини при пациенти, приемащи диметилфумарат. Живите ваксини може да са носители на повишен риск от клинична инфекция и не трябва да се прилагат при пациенти, лекувани с Диметилфумарат Гедон Рихтер, освен ако, в изключителни случаи, този потенциален риск се сметне, че компенсира риска от непоставяне на ваксина на конкретния пациент.

Други производни на фумаровата киселина

По време на лечение с Диметилфумарат Гедон Рихтер 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 трикарбоксилната киселина, без участието на системата на цитохром P450 (CYP). Потенциални рискове за взаимодействия не са установени от проучвания на *in vitro* инхибиране и индукция на CYP, проучване на р-гликопротеин или проучвания на свързването с протеини на диметилфумарат и монометилфумарат (основният метаболит на диметилфумарат).

Влияние на други вещества върху диметилфумарат

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



Данните от проучвания при здрави доброволци предполагат, че свързаното с диметилфумарат зачервяване вероятно е медирано от простагландини. В две проучвания при здрави доброволци приложението на 325 mg (или еквивалентна доза) ацетилсалицилова киселина без ентérosолвентна обвивка, 30 минути преди приема на диметилфумарат, дозирането съответно в продължение на 4 дни и в рамките на 4 седмици, не променя фармакокинетичния профил на диметилфумарат. Потенциалните рискове, свързани с терапията с ацетилсалицилова киселина, трябва да се разгледат преди едновременното приложение с диметилфумарат при пациенти с ПРМС. Дългосрочната непрекъсната употреба на ацетилсалицилова киселина (>4 седмици) не е проучена (вж. точки 4.4 и 4.8).

Съпътстваща терапия с нефротоксични лекарствени продукти (например аминогликозиди, диуретици, нестероидни противовъзпалителни средства или литий) може да повиши потенциала за бъбречни нежелани реакции (напр. протеинурия, вж. точка 4.8) при пациенти, приемащи диметилфумарат (вж. точка 4.4 Кръвни/лабораторни тестове).

Консумацията на умерени количества алкохол не променя експозицията на диметилфумарат и не се свързва с увеличаване на нежеланите лекарствени 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 увеличаване на честотата на стомашно-чревни нежелани реакции.

Влияние на диметилфумарат върху други вещества

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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Съществува неголям обем данни при бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност), основаващи се на регистър на случаите на бременност и постмаркетингови спонтанни съобщения. В регистъра на случаите на бременност за диметилфумарат са документирани 289 проспективно събрани данни за бременност при пациентки с МС, които са били с експозиция на диметилфумарат. Медианата на продължителността на експозиция на диметилфумарат е 4,6 гестационни седмици с ограничена експозиция след шестата гестационна седмица (изход от 44 бременности). Експозицията на диметилфумарат по време на толкова ранна бременност не показва наличие нито на малформативна, нито на фетална/неонатална токсичност в сравнение с общата



популация. Рискът от по-продължителна експозиция на диметилфумарат или експозиция в по-късни стадии на бременността не е известен.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Диметилфумарат Гедеон Рихтер по време на бременност. Диметилфумарат Гедеон Рихтер трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост и ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

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 Гедеон Рихтер, като 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 Гедеон Рихтер не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са зачервяване (35%) и стомашно-чревни събития (т.е. диария (14%), гадене (12%), коремна болка (10%), болка в горната част на корема (10%)). Зачервяването и стомашно-чревните събития са с тенденция за поява в началото на курса на лечение (най-вече през първия месец), като при пациенти със зачервяване и стомашно-чревни събития тези събития могат да продължат да се появяват периодично в хода на лечението с диметилфумарат. Най-често съобщаваните нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението са зачервяване (3%) и стомашно-чревни събития (4%).

В плацебо-контролирани и неконтролирани клинични проучвания фаза 2 и 3 общо 2 513 пациенти получават диметилфумарат за периоди до 12 години с обща експозиция, еквивалентна на 11 318 човекогодини. Общо 1 169 пациенти получават най-малко 5 години лечение с диметилфумарат, а 426 пациенти получават най-малко 10 години лечение с диметилфумарат. Опитът при неконтролираните клинични проучвания е в съответствие с опита при плацебо-контролираните клинични проучвания.

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции



Нежеланите реакции, проявили се в клинични проучвания, при постмаркетинговите проучвания за безопасност и получени от спонтанни съобщения, са представени в таблицата по-долу.

Нежеланите реакции са представени като предпочитани термини по MedDRA в системно-органични класове по MedDRA. Нежеланите реакции по-долу са представени в следните категории според честотата:

- 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).

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелана реакция	Категория по честота
<i>Инфекции и инфестации</i>	Гастроентерит	Честа
	Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)	С неизвестна честота
	Херпес зостер	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Лимфопения	Честа
	Левкопения	Честа
	Тромбоцитопения	Нечеста
<i>Нарушения на имунната система</i>	Свърхчувствителност	Нечеста
	Анафилаксия	С неизвестна честота
	Диспнея	С неизвестна честота
	Хипоксия	С неизвестна честота
	Хипотония	С неизвестна честота
	Ангиедем	С неизвестна честота
<i>Нарушения на нервната система</i>	Усещане за парене	Честа
<i>Съдови нарушения</i>	Зачервяване	Много честа
	Горещи вълни	Честа
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Ринорея	С неизвестна честота
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Диария	Много честа
	Гадене	Много честа
	Болка в горната част на корема	Много честа
	Коремна болка	Много честа
	Повръщане	Честа
	Диспепсия	Честа
	Гастрит	Честа
	Стомашно-чревно нарушение	Честа
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	Повишена аспартат аминотрансфераза	Честа
	Повишена аланин аминотрансфераза	Честа
	Лекарствено индуцирано увреждане на черния дроб	С неизвестна честота



<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Пруритус	Честа
	Обрив	Честа
	Еритем	Честа
	Алоpecia	Честа
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Протеинурия	Честа
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Усещане за топлина	Честа
<i>Изследвания</i>	Данни за кетонни тела в урината	Много честа
	Наличие на албумин в урината	Честа
	Понижени стойности на броя на левкоцитите	Честа

Описание на избрани нежелани реакции

Зачервяване

В плацебо-контролираните проучвания съответната честота на зачервяване (34% срещу 4%) и горещи вълни (7% срещу 2%) се повишава при пациенти, лекувани с диметилфумарат, в сравнение с плацебо. Зачервяването обикновено се описва като прилив на кръв 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 пациенти със зачервяване тези събития могат да продължат да се появяват периодично в хода на лечението с диметилфумарат. При по-голямата част от пациентите 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, се наблюдава при по-малко от 1% от пациентите, лекувани с диметилфумарат (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Стомашно-чревни нежелани реакции

Честотата на стомашно-чревните събития (напр. диария [14% срещу 10%], гадене [12% срещу 9%], болка в горната част на корема [10% срещу 6%], коремна болка [9% срещу 4%], повръщане [8% срещу 5%] и диспепсия [5% срещу 3%]) е повишена при пациенти, лекувани с диметилфумарат, в сравнение с плацебо. Стомашно-чревните нежелани реакции са с тенденция за поява в началото на курса на лечение (най-вече през първия месец), като при пациенти 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 (4%) от пациентите, лекувани с диметилфумарат, преустановяват лечението поради стомашно-чревни събития. Честотата на сериозните стомашно-чревни нежелани реакции, 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 ГГН. Повишена честота на повишения на чернодробните трансаминази при пациенти, лекувани с диметилфумарат, спрямо плацебо, е наблюдавана най-вече през първите 6 месеци от лечението. Повишения на аланин аминотрансферазата и аспартат аминотрансферазата ≥ 3 пъти ГГН са наблюдавани съответно при 5% и 2% от пациентите, лекувани 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 плацебо. Увеличения на трансаминазите ≥ 3 пъти ГГН със съпътстващи увеличения на общия билирубин >2 пъти ГГН не се наблюдават в плацебо-контролираните проучвания.

Повишение на чернодробните ензими и случаи на предизвикано от лекарството увреждане на черния дроб (увеличения на трансаминазите ≥ 3 пъти ГГН със съпътстващи увеличения на общия билирубин >2 пъти ГГН) се съобщават от постмаркетинговия опит след 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 приблизително 30% от изходната стойност. Средните стойности и медианите на броя на лимфоцитите остават в рамките на нормалните граници. Стойности за броя на лимфоцитите $<0,5 \times 10^9/l$ са наблюдавани при $<1\%$ от пациентите, лекувани с 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, лекувани с плацебо.

При клиничните проучвания (контролирани и неконтролирани) 41% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, имат лимфопения (дефинирана при 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 11% 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 на повечето пациенти остава $<0,5 \times 10^9/l$ при продължаване на терапията.

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, а CD8+ Т-клетките са били по-често понижени при максимум 59% от пациентите с брой $<0,2 \times 10^9/l$ и при 25% от пациентите с брой $<0,1 \times 10^9/l$. В контролираните и неконтролираните клинични проучвания пациентите, които спират терапията с диметилфумарат с брой на лимфоцитите под ДГН, са наблюдавани за възстановяване на броя на лимфоцитите до ДГН (вж. точка 5.1).

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)



При лечение с диметилфумарат са съобщавани случаи на инфекции с вируса на John Cunningham (JCV), причиняващ прогресивна ПМЛ (вж. точка 4.4). ПМЛ може да бъде смъртоносна или да доведе до тежка инвалидност. При едно от клиничните изпитвания 1 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 постмаркетинговите условия ПМЛ е възниквала и при наличие на умерена и лека лимфопения ($>0,5 \times 10^9/l$ до $<ДГН$, дефинирана според референтния диапазон на местната лаборатория).

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 намаляването 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 $<ДГН$). Затова 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 при пациенти с лека лимфопения също възниква ПМЛ. Освен това повечето случаи на ПМЛ в постмаркетинговите условия са възникнали при пациенти на възраст >50 години.

Херпес зостер инфекции

Съобщавани са херпес зостер инфекции при употреба на диметилфумарат. В дългосрочно разширено проучване, в което 1 736 пациенти с МС са лекувани, приблизително 5% имат един или повече случая на херпес зостер, от които 42% са леки, 55% са умерени, а 3% са тежки. Времето до настъпването от първата доза диметилфумарат варира от приблизително 3 месеца до 10 години. Четирима пациенти получават сериозни събития, всички от които отшумяват. Повечето участници, включително тези със сериозна херпес зостер инфекция, 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 постмаркетинговите условия повечето случаи на херпес зостер инфекция не са сериозни и отшумяват след лечение. Налични са ограничени данни за абсолютен брой на лимфоцитите (absolute lymphocyte count, ALC) при пациенти с херпес зостер инфекция в постмаркетинговите условия. Въпреки това, когато е съобщавана, лимфопенията при повечето пациенти е умерена ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ до $<0,8 \times 10^9/l$) или тежка ($<0,5 \times 10^9/l$ до $0,2 \times 10^9/l$) (вж. точка 4.4).

Лабораторни отклонения

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%). Нежелани клинични последици не са наблюдавани при клинични проучвания.

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



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

Педиатрична популация

В едно 96-седмично открито, рандомизирано, контролирано с активно вещество изпитване при педиатрични пациенти с ПРМС (n=7 на възраст от 10 до под 13 години и n=71 на възраст от 13 до под 18 години) са лекувани със 120 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни, последвано от 240 mg два пъти дневно за останалата част от продължителността на лечението. Профилът на безопасност при педиатричните пациенти изглежда подобен на преди това наблюдавания при възрастни пациенти.

Дизайнът на педиатричното клинично изпитване се различава от този на плацебо-контролираните клинични изпитвания при възрастни. Ето защо не може да се изключи принос на дизайна на клиничното изпитване за числените различия при нежеланите събития между педиатричната популация и популацията на възрастни пациенти. Стомашно-чревните нарушения, а така също респираторните, гръдните и медиастиналните нарушения и нежеланите събития главоболие и дисменорея се съобщават по-често ($\geq 10\%$) при педиатричната популация, отколкото при популацията на възрастните. Тези нежелани събития се съобщават със следните проценти при педиатричните пациенти:

- Главоболие се съобщава при 28% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, спрямо 36% при пациентите, лекувани с интерферон бета-1a.
- Стомашно-чревни нарушения се съобщават при 74% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, спрямо 31% при пациентите, лекувани с интерферон бета-1a. От тях при диметилфумарат най-често се съобщават коремна болка и повръщане.
- Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения се съобщават при 32% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, спрямо 11% от пациентите, лекувани с интерферон бета-1a. От тях при диметилфумарат най-често се съобщават орофарингеална болка и кашлица.
- Дисменорея се съобщава при 17% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, спрямо 7% от пациентите, лекувани с интерферон бета-1a.

В едно малко 24-седмично, открито, неконтролирано проучване при педиатрични пациенти с ПРМС на възраст от 13 до 17 години (120 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни, последвано от 240 mg два пъти дневно за останалата част от продължителността на лечението; n=22), последвано от 96-седмично разширено проучване (240 mg два пъти дневно; 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 чрез: Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране



Има съобщения за случаи на предозиране на диметилфумарат. Симптомите, описани в тези случаи, съответстват на известния профил на безопасност 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: Имуносупресори, други имуносупресори, 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 на диметилфумарат изглежда се медиатират предимно чрез активиране на транскрипционния път на ядрения фактор (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2). Доказано е, че диметилфумарат регулира Nrf2-зависими антиоксидантни гени при пациенти (напр. NAD(P)H дехидрогеназа, хинон 1; [NQO1]).

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху имунната система

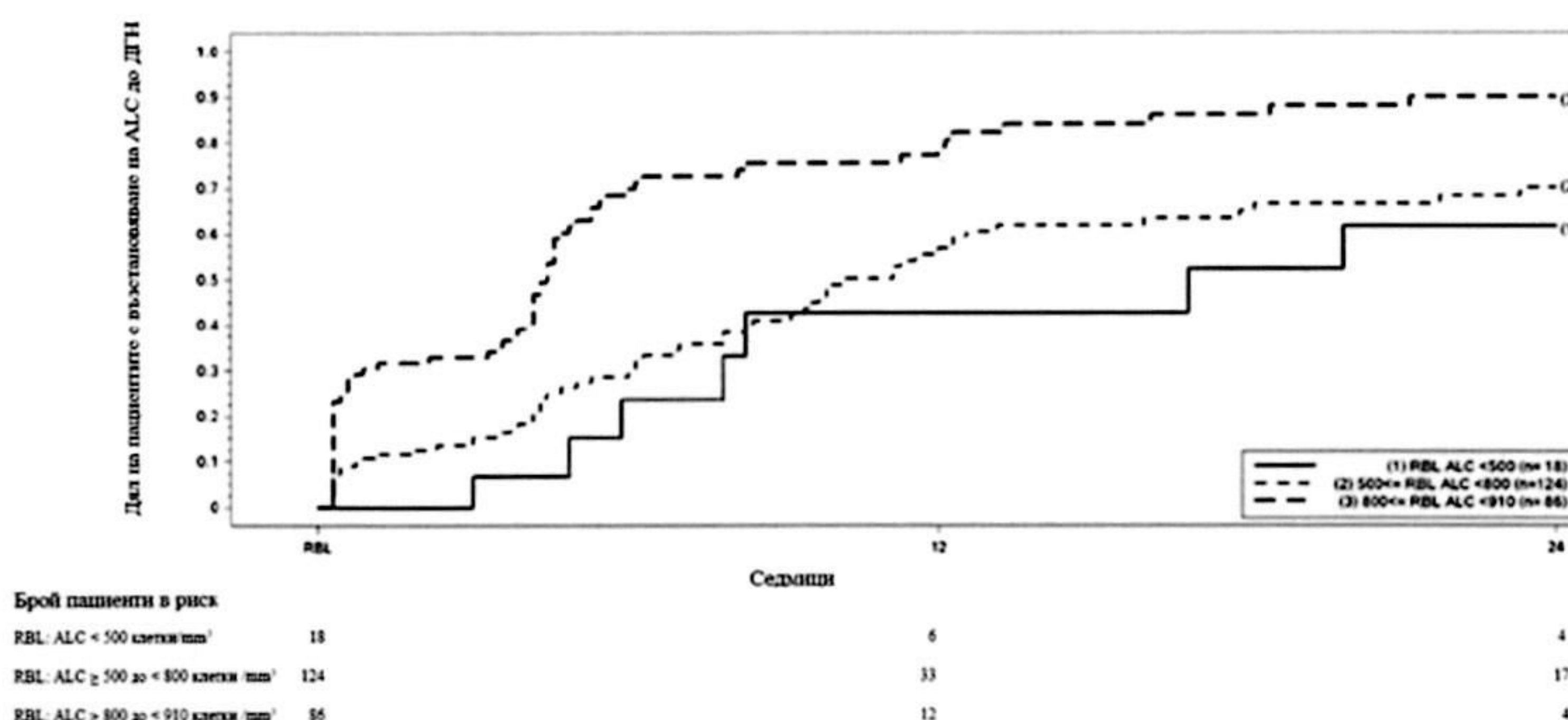
При предклинични и клинични проучвания диметилфумарат демонстрира противовъзпалителни и имуномодулиращи свойства. Диметилфумарат и монометилфумарат, който е основният метаболит на диметилфумарат, значимо намаляват активацията на имунните клетки и последвалото освобождаване на провъзпалителни цитокини в отговор на възпалителни стимули в предклинични модели. При клинични проучвания на пациенти с псориазис диметилфумарат засяга лимфоцитните фенотипи чрез низходяща регулация на профилиите на провъзпалителните цитокини (Т_H1, Т_H17) и ги отклонява към производство на противовъзпалителни вещества (Т_H2). Диметилфумарат показва терапевтична активност в множество модели на възпалителни и невроинфламаторни поражения. По време на фаза 3 проучвания при пациенти с МС (DEFINE, CONFIRM и ENDORSE) лечението с диметилфумарат намалява средния брой на лимфоцитите с приблизително 30% от изходната им стойност в течение на първата година, с последващо плато. В тези проучвания пациентите, които спират лечението с брой на лимфоцитите под долната граница на нормата (ДГН, $0.9 \times 10^9/l$), са наблюдавани за възстановяване на броя на лимфоцитите до ДГН.

Фигура 1 показва делът на пациентите, за които е изчислено, че ще достигнат ДГН, въз основа на метода Kaplan-Meier без продължителна тежка лимфопения. Изходната стойност на възстановяване (recovery baseline, RBL) е дефинирана като последния ALC по време на лечението преди спиране на лечението. Изчисленият дял на пациентите, възстановяващи се до ДГН ($ALC \geq 0.9 \times 10^9/l$) на Седмица 12 и Седмица 24, които имат лека, умерена или тежка лимфопения при RBL, е представен в Таблица 1, Таблица 2 и Таблица 3 с 95% точкови доверителни интервали.



Стандартната грешка на изчислението по Kaplan-Meier на функцията на преживяемост е изчислена с използване на формулата на Greenwood.

Фигура 1: Метод на Kaplan-Meier; дял на пациентите с възстановяване до ≥ 910 клетки/ mm^3 ($0.9 \times 10^9/\text{l}$) ДГН от изходната стойност на възстановяване (RBL)



Бележка: 500 клетки/ mm^3 , 800 клетки/ mm^3 , 910 клетки/ mm^3 съответстват респективно на $0.5 \times 10^9/\text{l}$, $0.8 \times 10^9/\text{l}$ и $0.9 \times 10^9/\text{l}$.

Таблица 1: Метод на Kaplan-Meier; дял на пациентите, за които е изчислено, че ще достигнат ДГН, лека лимфопения при изходната стойност на възстановяване (RBL), с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения

Брой пациенти с лека лимфопения ^a в риск	Изходно ниво N=86	Седмица 12 N=12	Седмица 24 N=4
Дял, достигнали ДГН (95% CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Пациенти с АЛС $< 0.9 \times 10^9/\text{l}$ и $\geq 0.8 \times 10^9/\text{l}$ при RBL с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения.

Таблица 2: Метод на Kaplan-Meier; дял на пациентите, за които е изчислено, че ще достигнат ДГН, умерена лимфопения при изходната стойност на възстановяване (RBL), с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения

Брой пациенти с умерена лимфопения ^a в риск	Изходно ниво N=124	Седмица 12 N=33	Седмица 24 N=17
Дял, достигнали ДГН (95% CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Пациенти с АЛС $< 0.8 \times 10^9/\text{l}$ и $\geq 0.5 \times 10^9/\text{l}$ при RBL с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения.



Таблица 3: Метод на Kaplan-Meier; дял на пациентите, за които е изчислено, че ще достигнат ДГН, тежка лимфопения при изходната стойност на възстановяване (RBL), с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения

Брой пациенти с тежка лимфопения ^a в риск	Изходно ниво N=18	Седмица 12 N=6	Седмица 24 N=4
Дял, достигащи ДГН (95% CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Пациенти с ALC $<0.5 \times 10^9/l$ при RBL с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са две 2-годишни, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (DEFINE с 1 234 пациенти и CONFIRM с 1 417 пациенти) при пациенти с ПРМС. Пациенти с прогресиращи форми на МС не са включени в тези проучвания.

Ефикасността (вж. Таблица 4) и безопасността са доказани при пациенти с общ скор по разширената скала за инвалиден статус (Expanded Disability Status Scale, EDSS) от 0 до 5 точки включително, които имат поне 1 пристъп през годината преди рандомизацията или изображение на мозъка с ЯМР в рамките на 6 седмици преди рандомизацията, показващо най-малко една усилена с гадолиний лезия (Gd⁺). Проучването CONFIRM съдържа заслепен за оценяващия (т.е. лекарят по проучването/изследователят, оценяващ отговора към проучваното лекарство, не знае кое е лекарството) референтен сравнителен продукт – глатирамеров ацетат.

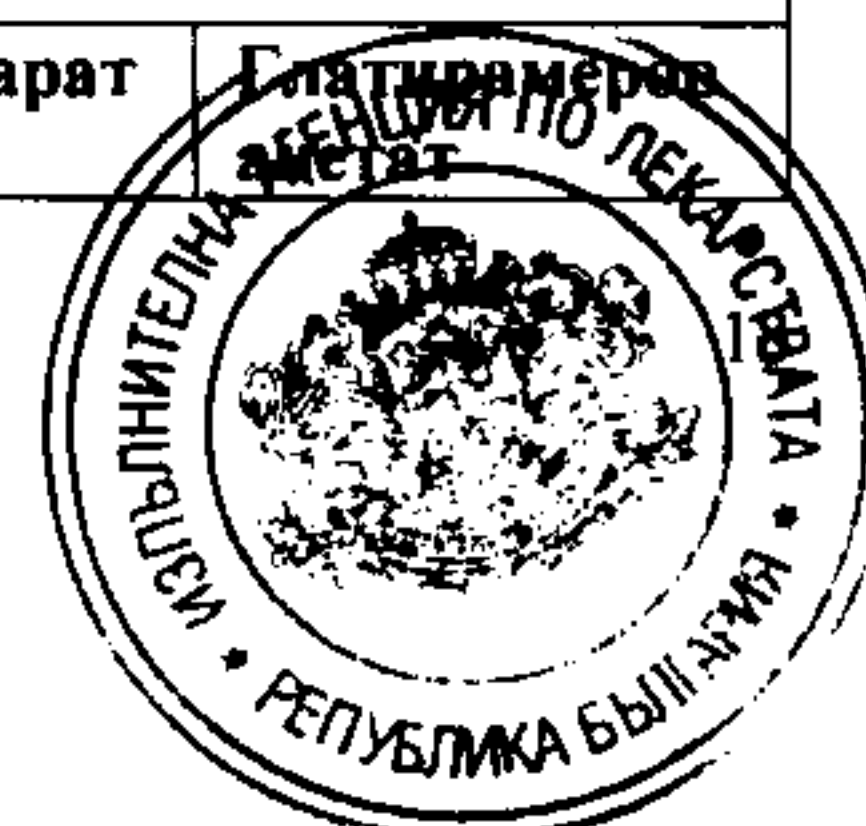
В DEFINE пациентите имат следните медиани на изходните характеристики: възраст 39 години, продължителност на заболяването 7,0 години, общ сбор по EDSS 2,0 точки. Освен това, 16% от пациентите имат общ сбор по EDSS $>3,5$ точки, 28% имат ≥ 2 пристъпа в предходната година, а 42% са получавали преди това други одобрени лекарства за МС. В кохортата с ЯМР изследване 36% от включваните в проучването пациенти имат Gd⁺ лезии на изходното ниво (среден брой на Gd⁺ лезиите 1,4).

В CONFIRM пациентите имат следните медиани на изходните характеристики: възраст 37 години, продължителност на заболяването 6,0 години, общ сбор по EDSS 2,5 точки. Освен това, 17% от пациентите имат общ сбор по EDSS $>3,5$ точки, 32% имат ≥ 2 пристъпа в предходната година, а 30% са получавали преди това други одобрени лекарства за МС. В кохортата с ЯМР изследване 45% от включваните в проучването пациенти имат Gd⁺ лезии на изходното ниво (среден брой на Gd⁺ лезиите 2,4).

В сравнение с плацебо при третираните с диметилфумарат пациенти има клинично значимо и статистически значимо намаление на първичната крайна точка в проучването DEFINE, дял на пациентите с пристъп за 2 години; и първичната крайна точка в проучването CONFIRM честота на пристъпите на годишна база (annualised relapse rate, ARR) за 2-годишния период.

Таблица 4: Клинични и ЯМР крайни точки за проучвания DEFINE и CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Плацебо	Диметилфумарат 240 mg	Плацебо	Диметилфумарат 240 mg	Глатирамеров ацетат



		два пъти дневно		два пъти дневно	
Клинични крайни точки^a					
Брой на пациентите	408	410	363	359	350
Честота на пристъпите 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 участниците с пристъп	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Коефициент на риск (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 риск (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 риск (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 (медианен) брой нови или наново разширяващи се T2 лезии за 2 години	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Средно съотношение на лезиите (95% CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Среден (медианен) брой Gd лезии за 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 (медианен) брой нови или хипоинтензивни T1 лезии за 2 години	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**



Средно съотношение на лезии (95% CI)	0,28 (0,20, 0,39)	0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)
--	----------------------	----------------------	----------------------

* Всички анализи на клинични крайни точки са intent-to-treat; ⁶ ЯМР анализът използва ЯМР кохорта

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

В открито неконтролирано 8-годишно разширено проучване (ENDORSE) са включени 1 736 подходящи за включване пациенти с ПРМС от основните проучвания (DEFINE и CONFIRM). Първичната цел на проучването е да се оцени дългосрочната безопасност на диметилфумарат при пациенти с ПРМС. От общо 1 736 пациенти приблизително половината (909; 52%) са лекувани в продължение на 6 или повече години. 501 пациенти са лекувани непрекъснато с диметилфумарат 240 mg два пъти дневно и в 3-те проучвания, а 249 пациенти, които преди това са получавали плацебо в проучванията DEFINE и CONFIRM, получават лечение 240 mg два пъти дневно в проучването ENDORSE. Пациентите, които получават лечение два пъти дневно непрекъснато, са лекувани в продължение на максимум 12 години.

По време на проучването ENDORSE повечето от половината от всички пациенти, лекувани с диметилфумарат 240 mg два пъти дневно, не получават пристъпи. При пациентите, лекувани непрекъснато два пъти дневно и в 3-те проучвания, коригираната ARR е 0,187 (95% CI: 0,156; 0,224) в проучванията DEFINE и CONFIRM и 0,141 (95% CI: 0,119; 0,167) в проучването ENDORSE. При пациентите, които преди това са получавали плацебо, коригираната ARR се понижава от 0,330 (95% CI: 0,266; 0,408) в проучванията DEFINE и CONFIRM до 0,149 (95% CI: 0,116; 0,190) в проучването ENDORSE.

В проучването ENDORSE мнозинството пациенти (>75%) нямат потвърдена прогресия на инвалидността (измерена като устойчива 6-месечна прогресия на инвалидността). Сборните резултати от трите проучвания показват, че лекуваните с диметилфумарат пациенти имат трайни и ниски степени на потвърдена прогресия на инвалидността със слабо увеличение на средните общи сборове по EDSS в ENDORSE. Оценките с ЯМР (до 6-тата година, включително 752 пациенти, които преди това са включени в кохортата с ЯМР в проучванията DEFINE и CONFIRM) показват, че мнозинството пациенти (приблизително 90%) нямат Gd-усилващи лезии. След 6-те години коригираният на годишна основа среден брой нови или новоразширяващи се T2 и нови T1 лезии остава нисък.

Ефикасност при пациенти с висока активност на заболяването

В проучванията DEFINE и CONFIRM е наблюдаван траен лечебен ефект върху пристъпите в подгрупата на пациенти с висока активност на заболяването, докато ефектът върху времето за устойчива 3-месечна прогресия на инвалидността не е ясно установен. Поради дизайна на проучванията високата активност на заболяването се определя както следва:

- Пациенти с 2 или повече пристъпа за една година и с една или повече Gd-усилващи 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 пристъп през предходната година, докато са се лекували, и най-малко 9 T2-хиперинтензивни лезии при ЯМР на черепа или най-малко 1 Gd-усилваща лезия, или пациенти с непроменена или повишена честота на пристъпите през предишната година, в сравнение с предходните 2 години (n=117 в DEFINE; n=141 в CONFIRM).



Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на диметилфумарат при педиатрична ПРМС са оценени в едно рандомизирано, открито, активно контролирано (интерферон бета-1a), паралелно-групово проучване при пациенти с ПРМС на възраст от 10 до под 18 години. Сто и петдесет пациенти са рандомизирани на диметилфумарат (240 mg перорално два пъти дневно) или интерферон бета-1a (30 µg i.m. веднъж седмично) в продължение на 96 седмици. Първичната крайна точка е делът на пациентите без нови или новоувеличаващи се T2-хиперинтензивни лезии при ЯМР сканиране на мозъка на седмица 96. Основната вторична крайна точка е броят на новите или новоувеличаващи се T2-хиперинтензивни лезии при ЯМР сканиране на мозъка на седмица 96. Представена е дескриптивна статистика, тъй като няма предварително планирана потвърждаваща хипотеза за първичната крайна точка.

Делът на пациентите в ИТТ популацията с нови или новоувеличаващи се T2 лезии, установени при ЯМР, на седмица 96 спрямо изходното ниво е 12,8% за диметилфумарат спрямо 2,8% в групата на интерферон бета-1a. Средният брой нови или новоувеличаващи се T2 лезии на седмица 96 спрямо изходното ниво, коригиран за броя T2 лезии на изходното ниво и възрастта (популация ИТТ с изключение на пациентите без ЯМР измервания), е 12,4 за диметилфумарат и 32,6 за интерферон бета-1a.

Вероятността за клиничен пристъп е 34% в групата на диметилфумарат и 48% в групата на интерферон бета-1a към края на 96-седмичния период на откритото проучване.

Профилът на безопасност при педиатричните пациенти (на възраст от 13 до под 18 години), получаващи диметилфумарат, си съответства по качество с преди това наблюдавания при възрастни пациенти (вж. точка 4.8).

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 се определя количествено в плазмата след перорално приложение на диметилфумарат. 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 микротаблетки, които са защитени с ентérosолвентно покритие, абсорбцията не започва, докато микротаблетките не напуснат стомаха (обикновено за по-малко от 1 час). След прием на 240 mg два пъти дневно с храна медианата на пиковата концентрация (C_{max}) е 1,72 mg/l, а общата (експозиция площ под кривата, AUC) е 8,02 h.mg/l при пациенти с множествена склероза. Като цяло, C_{max} и AUC нарастват общо взето пропорционално на дозата в проучения дозов диапазон (120 mg до 360 mg). При участници с множествена склероза са прилагани две дози от 240 mg с период от 4 часа между дозите като част от схема на прием три пъти дневно с вода.



до минимално кумулиране на експозицията, което дава повишение на медианната C_{max} от 12%, в сравнение с прием два пъти дневно (1,72 mg/l за два пъти дневно в сравнение с 1,93 mg/l за 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, заради 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 варира между 27% и 40%.

Биотрансформация

При хора диметилфумарат се метаболизира екстензивно, като под 0,1% от дозата се екскретира като непроменен диметилфумарат в урината. Първоначалният метаболизъм се извършва от естерази, които са повсеместно разпространени в стомашно-чревния тракт, кръвта и тъканите, след което активното вещество постъпва в системното кръвообращение. Допълнителен метаболизъм се осъществява чрез цикъла на трикарбоксилната киселина, без участието на системата на цитохром P450 (CYP). Проучване на единична доза от 240 mg ^{14}C -диметилфумарат идентифицира глюкозата като преобладаващ метаболит в плазмата при хора. Другите циркулиращи метаболити включват фумарова киселина, лимонена киселина и монометилфумарат. Метаболизмът на фумаровата киселина надолу по веригата се осъществява чрез цикъла на трикарбоксилната киселина, като издишването на CO_2 служи за основен път на елиминиране.

Елиминиране

Издишването на CO_2 е основният път за елиминиране на диметилфумарат, чрез който се отстранява 60% от дозата. Бъбречното и фекалното елиминиране са второстепенни пътища, допринасящи съответно за отстраняване 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 диметилфумарат или монометилфумарат не настъпва при многократни дози диметилфумарат в терапевтичната схема.

Линейност

Експозицията на диметилфумарат се увеличава по приблизително пропорционален на дозата начин, при единични и многократни дози, в проучения дозов диапазон от 120 mg до 360 mg.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Според резултатите от дисперсионен анализ (ANOVA), телесното тегло е основната ковариата на експозицията (чрез C_{max} и AUC) при пациенти с ПРМС, но не повлиява мерките за експозиция 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.

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбречната екскреция е второстепенен път за елиминиране на диметилфумарат, чрез който се отстраняват под 16% от приложената доза, оценяване на фармакокинетиката при индивиди с бъбречно увреждане не е извършено.

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил 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_{0-12ч}: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, което съответства на обща дневна AUC 7,24 h.mg/l).

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.

Генотоксичност

Диметилфумарат и монометилфумарат дават отрицателен резултат в серия от *in vitro* тестове (Ames, хромозомни аберации в клетки от бозайници). Диметилфумарат дава отрицателен резултат и в *in vivo* микронуклеарен тест 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 карцинома на бъбречните тубули се увеличава при 75 mg/kg дневно, при еквивалентна експозиция (AUC) спрямо препоръчителната доза при хора. При плъхове честотата на карциноми на бъбречните тубули и на тестикуларни аденоми на клетките на Leydig се увеличава при 100 mg/kg дневно, при експозиция, приблизително 2 пъти по-висока от препоръчителната доза при хора. Значението на тези находки по отношение на риска при хора е неизвестно.

Честотата на сквамозноклетъчния папилом и карцином в негландуларния стомах (предстомах) се повишава при еквивалентна експозиция спрямо препоръчителната доза за хора при мишки и плъхове.



нивото на експозиция спрямо препоръчителната доза за хора при плъхове (на базата 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. Проучването за хронична токсичност при кучета е проведено с перорално приложение на капсулата с диметилфумарат.

Промени в бъбреците са наблюдавани след многократно перорално приложение 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 за корова атрофия допустима граница е наблюдавана при 3 пъти над препоръчителната доза на базата на AUC. При маймуни, получавали ежедневно перорални дози диметилфумарат в продължение на 12 месеца, некроза на единични клетки е наблюдавана при 2 пъти над препоръчителната доза на базата на AUC. Интерстициална фиброза и корова атрофия са наблюдавани при доза 6 пъти над препоръчителната доза 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 и токсичност на развитието

Пероралното приложение на диметилфумарат при мъжки плъхове в дози 75, 250 и 375 mg/kg дневно преди и по време на чифтосването няма 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 еструсните 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 на броя на получените 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 никоя 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 доза 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 доза на базата на AUC. Ниското тегло на фетуса и забавената осификация се считат за вторични по отношение на майчината токсичност (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 ембрио-феталното развитие и води до намаляване на телесно тегло на майката при доза, 7 пъти по-висока от препоръчителната доза, и до увеличаване на броя на абортите при доза, 16 пъти по-висока от препоръчителна доза 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-ниски телесни тегла в поколението F1, както и закъснения в половото съзряване при мъжките животни от F1 при доза, 11 пъти по-висока от препоръчителната доза на базата на AUC. Липсват ефекти върху фертилитета в поколението F1. По-ниското телесно тегло на потомството се счита за вторично по отношение на майчината токсичност.

Токсичност при ювенилни животни

Две проучвания за токсичност при ювенилни плъхове с ежедневно перорално приложение на диметилфумарат от постнатален ден (ПНД) 28 до ПНД 90-93 (еквивалентни на приблизително 3 и повече години при хората) показват подобна токсичност в таргетните органи бъбреци и предстомах като наблюдаваната при възрастните животни. В първото проучване диметилфумарат не засяга развитието, невроповеденческите реакции или мъжкия и женския фертилитет до най-високата доза от 140 mg/kg дневно (приблизително 4,6 пъти препоръчителната доза при хора въз основа на ограничени данни за AUC при педиатрични пациенти). По подобен начин не са наблюдавани ефекти върху мъжките репродуктивни и спомагателни органи до най-високата доза диметилфумарат от 375 mg/kg дневно във второто проучване при мъжки ювенилни плъхове (около 15 пъти предполагаемата AUC при препоръчителната педиатрична доза). Наблюдават се обаче понижение на костното минерално съдържание и плътността на фемура и лумбалните прешлени при мъжки ювенилни плъхове. Промени при костна денситометрия са наблюдавани също при ювенилни плъхове след перорално приложение на диноксимел фумарат, друг фумаратен естер, който се метаболизира до същия активен метаболит монометил фумарат *in vivo*. NOAEL за промените при денситометрията при ювенилни плъхове е приблизително 1,5 пъти предполагаемата AUC при препоръчителната педиатрична доза. Възможна е връзка на ефектите върху костите с по-ниско телесно тегло, но не може да се изключи и наличието на пряк ефект. Костните находки са с ограничено значение за възрастните пациенти. Значението за педиатричните пациенти не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Капсулно съдържимо (микротаблетки с ентеросолвентна обвивка)

Кроскармелоза натрий

Силикатизирана микрокристална целулоза [Микрокристална целулоза, Силициев диоксид, колоиден безводен]

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Съполимер на метакрилова киселина-метилметакрилат (1:1)

Триетилов цитрат

Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат (1:1), 30-процентна дисперсия

Микронизиран талк

Симетикон

Състав на капсулата (120 mg)

Тяло:

Желатин

Титанов диоксид (E 171)

Капаче:

Желатин

Титанов диоксид (E 171)

Жълт железен оксид (E 172)

Брилянтно синьо FCF (E 133)

Състав на капсулата (240 mg)

Тяло и капаче:

Желатин

Титанов диоксид (E 171)

Жълт железен оксид (E 172)

Брилянтно синьо FCF (E 133)

Отпечатан надпис върху капсулата (черно мастило)

Шеллак

Черен железен оксид (E 172)

Пропилен гликол (E 1520)

Силен амонячен разтвор (E 527)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Капсулите са опаковани в бял, непрозрачен, PVC/PE/PVDC/алуминиев календарен блистер.
Блистерите са опаковани в сгъната картонена кутия.

Размери на опаковката:

Диметилфумарат Геден Рихтер 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Картонените опаковки съдържат 14 стомашно-устойчиви твърди капсули.

Диметилфумарат Геден Рихтер 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Картонените опаковки съдържат 56 или 168 стомашно-устойчиви твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest
Gyömrői út 19-21.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

120 mg: Рег. № 20240145

240 mg: Рег. № 20240146

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

Дата на първо разрешаване: 07.06.2024

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

20.08.2025

