

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диметилфумарат Teva 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Диметилфумарат Teva 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Диметилфумарат Teva 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

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

Диметилфумарат Teva 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 (стомашно-устойчива капсула)

Диметилфумарат Teva 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Капсули размер 0, приблизително 21,7 mm, с бяло непрозрачно тяло и синьо непрозрачно капаче. Означение „D120“, отпечатано с черно мастило върху капачето и тялото.

Диметилфумарат Teva 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Капсули размер 0, приблизително 21,7 mm, със синьо непрозрачно тяло и синьо непрозрачно капаче. Означение „D240“, отпечатано с черно мастило върху капачето и тялото.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Диметилфумарат Teva 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 Тева 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 Тева 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 тежка степен на бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Дозировката е еднаква при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 13 и повече години. Наличните към момента данни са описани в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Има ограничени данни при деца на възраст между 10 и 12 години.

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

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 таблетките в капсулната обвивка предотвратява дразнещи 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 (ПМЛ).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кръвни лабораторни тестове

Промени в резултатите от бъбречните лабораторни тестове са наблюдавани в клинични проучвания 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 лекарствено индуцирано увреждане на черния дроб, включващо повишение на чернодробните ензими (≥ 3 горната граница на нормата (ГГН)) и увеличение на нивата на общия билирубин (≥ 2 ГГН). Времето до настъпването може да бъде веднага, 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.

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.

Ако се установи, че броят на лимфоцитите е под границите на нормата 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 с диметилфумарат.

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 прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), както следва:

- Диметилфумарат 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 шест 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 шест месеца съотношението полза/риск от лечението с диметилфумарат трябва да се преоцени.
- При пациенти с брой на лимфоцитите под долната граница на нормата (ДГН), дефинирана според референтните граници 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. подточката 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 или не след спиране на лечението трябва да се основават на клиничната преценка.

Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)

Преди започване на лечението с диметилфумарат 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 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 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 пациенти от други болест-модифициращи терапии на диметилфумарат. Възможно е предходна имуносупресивна терапия да допринесе за развитието на ПМЛ при лекувани с диметилфумарат пациенти.

Случаи на ПМЛ са възникнали 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 преминаване на пациенти от друга болест-модифицираща терапия на диметилфумарат полуживотът и механизмът на действие на тази друга терапия трябва да се обсъдят с цел да се избегне адитивен имунен ефект, като същевременно се намали рискът от повторно активиране на МС. Изследвания на пълната кръвна картина се препоръчват преди започване на лечение с диметилфумарат и периодично в хода на лечението (вж. „Кръвни/лабораторни тестове” по-горе).

Тежка степен на бъбречно или 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 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 събития 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. 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 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 III 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 и да се направи повторна оценка на ползите и рисковете, преди да се поднови терапията. 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 диметилфумарат, 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

Наблюдавани са случаи на херпес зостер при диметилфумарат. Повечето случаи не са сериозни, но са съобщавани и сериозни случаи, включително дисеминиран херпес зостер, херпес зостер офталмичус, херпес зостер отикус, херпес зостер неврологична инфекция, херпес зостер менингоенцефалит и херпес зостер 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 съобщавана съпътстваща лимфоцитопения. Ако се развие херпес зостер, трябва да бъде приложено подходящото 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 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 при 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 остеомаляция, 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 остеомаляция 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.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност е подобен при педиатричните пациенти в сравнение с възрастните и следователно предупрежденията и предпазните мерки са приложими и при педиатричните пациенти. За количествените разлики в профила на безопасност вижте точка 4.8.

Дългосрочната безопасност на диметилфумарат при педиатричната популация все още не е установена.

Натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диметилфумарат не е проучван в комбинация с антинеопластични или имunosупресивни 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.

Съпътстващо приложение на неживи ваксини в съответствие с националните имунизационни календари може да се обмисли по време на терапията с диметилфумарат. В клинично проучване, включващо общо 71 пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза, 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, освен ако, в изключителни случаи този потенциален риск се сметне, че компенсира риска от непоставяне на ваксина на 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 трикарбоксилната киселина, без участието на системата на цитохром P450 (CYP). Потенциални рискове за лекарствени 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 (основен метаболит на 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 ентросолвентна 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 пристъпно-ремитентна MS. 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.

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 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

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 детороден потенциал, които не използват подходяща контрацепция (вж. точка 4.5). Диметилфумарат Teva 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 Teva. 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 Teva 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 събития (т.е. диария, гадене, коремна болка, болка в горната част на корема). 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 (честота > 1%) при пациенти, лекувани с диметилфумарат, са зачервяване (3%) и стомашно-чревни събития (4%).

В плацебо-контролирани и неконтролирани клинични проучвания 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-органи 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-органи класове по MedDRA	Нежелана реакция	Категория по честота
Инфекции и инфестации	Гастроентерит	Честа
	Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)	С неизвестна честота
	Херпес зостер	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфопения	Честа
	Левкопения	Честа
	Тромбоцитопения	Нечеста
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Нечеста
	Анафилаксия	С неизвестна честота
	Диспнея	С неизвестна честота
	Хипоксия	С неизвестна честота
	Хипотония	С неизвестна честота
	Ангиедем	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Усещане за парене	Честа
Съдови нарушения	Зачервяване	Много честа
	Горещи вълни	Честа
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Ринорея	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	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

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелана реакция	Категория по честота
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аспартат аминотрансфераза	Честа
	Повишена аланин аминотрансфераза	Честа
	Лекарствено индуцирано увреждане на черния дроб	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус	Честа
	Обрив	Честа
	Еритем	Честа
	Алоpecia	Честа
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Протеинурия	Честа
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Усещане за топлина	Честа
Изследвания	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

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 събития 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 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, спрямо плацебо, е наблюдавана най-вече през първите 6 месеца 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. Брой на лимфоцитите $< 0,5 \times 10^9/l$ е наблюдаван 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 долната граница на нормата (ДГН), са наблюдавани за възстановяване на броя на лимфоцитите до ДГН (вж. точка 5.1).

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 постмаркетинговите условия ПМЛ е възниквала и при наличие на умерена и лека лимфопения ($> 0,5 \times 10^9/l$ до $< ДГН$, дефинирана според референтните граници 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 варирано (в границите 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.

Съобщавани са херпес зостер инфекции при употреба на диметилфумарат. В продължаващо дългосрочно разширено проучване, в което 1736 пациенти с МС са лекувани с диметилфумарат, приблизително 5% имат един или повече случая на херпес зостер, повечето от които по тежест са леки до умерени. 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 границите на нормата.

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

Педиатрична популация

В едно 96-седмично открито, рандомизирано, активно контролирано изпитване при педиатрични пациенти с ПРМС на възраст от 10 до под 18 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; проучвана популация n=78) 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 реакции между педиатричната популация и популацията на възрастни пациенти.

Следните нежелани реакции се съобщават по-често ($\geq 10\%$) при педиатричната популация, отколкото при популацията на възрастни 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-1а. 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-1а. 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-1а.

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; популация за безопасност n=22), последвано от 96-седмично разширено проучване (240 mg два пъти дневно; популация за безопасност n=20), профилът на безопасност изглежда подобен на наблюдавания при възрастни пациенти.

Има ограничени данни при деца на възраст между 10 и 12 години. Безопасността и ефикасността на диметилфумарат при деца на възраст под 10 години все още не са установени.

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 национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Има съобщения за случаи на предозиране на диметилфумарат. Симптомите, описани в 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: 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 изглеждат 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 профили на провъзпалителните цитокини (T_H1 , T_H17) и ги отклонява към производство на противовъзпалителни вещества (T_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 терапията с диметилфумарат с брой на лимфоцитите под долната граница на нормата (ДГН, 910 клетки/mm³), са наблюдавани за възстановяване на броя на лимфоцитите до ДГН.

Фигура 1 показва дялът 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 диметилфумарат. 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/mm³ ДГН от изходната стойност на възстановяване (RBL)

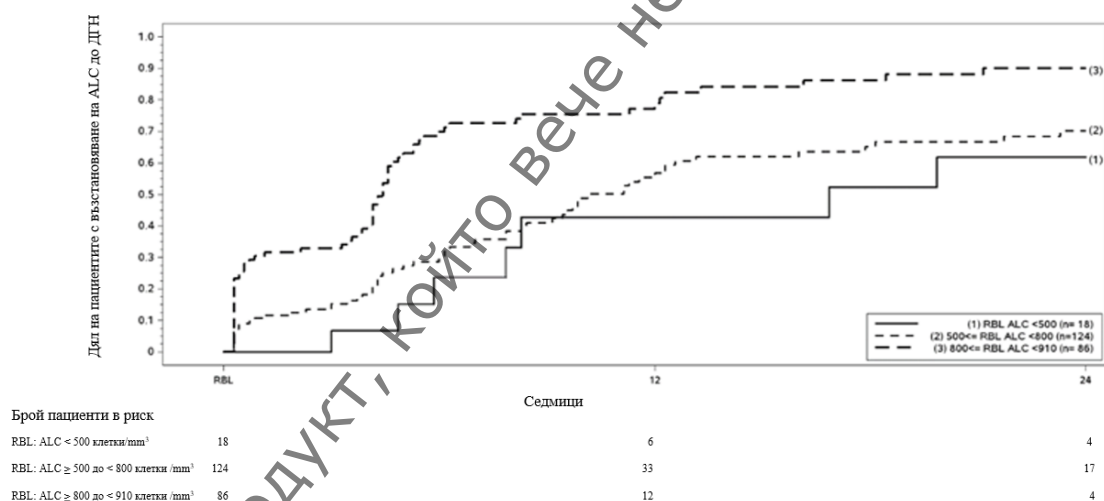


Таблица 1: Метод на Kaplan-Meier; дял на пациентите, за които е изчислено, че ще достигнат ДГН, лека лимфопения при изходната стойност на възстановяване (RBL), с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения

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 ALC < 910 и ≥ 800 клетки/mm³ 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, достигащи ДГН (95% CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Пациенти с ALC < 800 и ≥ 500 клетки/mm³ 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 < 500 клетки/mm³ 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 пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза (ПРМС). Пациенти с прогресиращи форми на МС не са включени в тези проучвания.

Ефикасността (вж. таблицата по-долу) 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 магнитен резонанс (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.

ARR за глатирамеров ацетат и плацебо е 0,286 и 0,401 съответно в проучването CONFIRM и отговаря на намаление от 29% ($p = 0,013$), което е в съответствие с одобрената информация за предписващите лекари.

	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 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 лезиите (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aВсички анализи на клинични крайни точки са intent-to-treat; ^bЯМР 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 = 177 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), паралелногрупово 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 новоувеличили 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 без нови или новоразширяващи 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-1а. Средният брой нови или новоувеличаващи се Т2 лезии на седмица 96 спрямо изходното ниво, коригиран за броя Т2 лезии на изходното ниво и възрастта (популация ITT с изключение на пациентите без ЯМР измервания), е 12,4 за диметилфумарат и 32,6 за интерферон бета-1а.

Вероятността за клиничен пристъп е 34% в групата на диметилфумарат и 48% в групата на интерферон бета-1а 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 4.2).

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 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 таблетки, които са защитени с ентérosолвентно покритие, абсорбцията не започва, докато таблетките 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. 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. Това води 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 трикарбоксилатната 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 изходното лекарство 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 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 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; $\text{AUC}_{0-12\text{ч}}$: $3,62 \pm 1,16$ 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 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.

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 батерия 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 под 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. Хроничното проучване 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

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 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.

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 диросимел 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

Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натрий

Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат
Съполимер на метакрилова киселина и метилметакрилат
Триетилцитрат
Дисперсия на съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат
Талк

Състав на капсулата

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Брилянтно синьо FCF (E133)

Печатно мастило за капсулата

Шеллак
Черен железен оксид (E172)
Пропиленгликол
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Диметилфумарат Teva 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

14 и 14x1 капсули в блистери от PVC/PE/PVdC/-алуминий и 100 капсули в бяла бутилка от HDPE с полипропиленова капачка с индукционно запечатване.

Диметилфумарат Teva 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

56, 56x1 и 196 капсули в блистери от PVC/PE/PVdC/-алуминий и 100 и 168 капсули в бяла бутилка от HDPE с полипропиленова капачка с индукционно запечатване.

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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1702/001
EU/1/22/1702/002
EU/1/22/1702/003
EU/1/22/1702/004
EU/1/22/1702/005
EU/1/22/1702/006
EU/1/22/1702/007
EU/1/22/1702/008

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Balkanpharma - Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shose Str.
2600 Dupnitsa
България

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Германия

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Полша

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Хърватия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диметилфумарат Teva 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
диметилфумарат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 120 mg диметилфумарат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчива твърда капсула

Блистери

14 стомашно-устойчиви твърди капсули

14x1 стомашно-устойчиви твърди капсули

Бутилки

100 стомашно-устойчиви твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Поглъщайте капсулата цяла. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1702/001 14 капсули
EU/1/22/1702/002 14x1 капсули
EU/1/22/1702/003 100 капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

диметилфумарат teva 120 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диметилфумарат Teva 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
диметилфумарат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

14 стомашно-устойчиви твърди капсули (само календарна опаковка)

Сутрин

Вечер

пн

вт

ср

чт

пт

сб

нд

слънце като символ

луна като символ

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диметилфумарат Teva 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
диметилфумарат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 120 mg диметилфумарат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчива твърда капсула

100 стомашно-устойчиви твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Поглъщайте капсулата цяла. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA GmbH

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1702/003 100 капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диметилфумарат Teva 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
диметилфумарат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 240 mg диметилфумарат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчива твърда капсула

Блистери

56 стомашно-устойчиви твърди капсули

56x1 стомашно-устойчиви твърди капсули

196 стомашно-устойчиви твърди капсули

Бутилки

100 стомашно-устойчиви твърди капсули

168 стомашно-устойчиви твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Поглъщайте капсулата цяла. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1702/004 56 капсули
EU/1/22/1702/005 56x1 капсули
EU/1/22/1702/006 168 капсули
EU/1/22/1702/007 196 капсули
EU/1/22/1702/008 100 капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

диметилфумарат teva 240 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диметилфумарат Teva 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
диметилфумарат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

56 стомашно-устойчиви твърди капсули (само календарна опаковка)

Сутрин

Вечер

пн

вт

ср

чт

пт

сб

нд

слънце като символ

луна като символ

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диметилфумарат Teva 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
диметилфумарат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 240 mg диметилфумарат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Стомашно-устойчива твърда капсула

100 стомашно-устойчиви твърди капсули

168 стомашно-устойчиви твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Поглъщайте капсулата цяла. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA GmbH

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1702/006 168 капсули

EU/1/22/1702/008 100 капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Диметилфумарат Teva 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Диметилфумарат Teva 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
диметилфумарат (dimethyl fumarate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Диметилфумарат Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Диметилфумарат Teva
3. Как да приемате Диметилфумарат Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Диметилфумарат Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Диметилфумарат Teva и за какво се използва

Какво представлява Диметилфумарат Teva

Диметилфумарат Teva е лекарство, което съдържа активното вещество **диметилфумарат**.

За какво се използва Диметилфумарат Teva

Диметилфумарат Teva се използва за лечение на пристъпно-ремитентна множествена склероза (МС) при пациенти на възраст 13 и повече години.

МС е хронично заболяване, което засяга централната нервна система (ЦНС), включително мозъка и гръбначния мозък. Пристъпно-ремитентната МС се характеризира с повтарящи се пристъпи (рецидиви) на симптоми от страна на нервната система. Симптомите са различни при отделните пациенти, но обикновено включват двигателни затруднения, чувство за загуба на равновесие и зрителни затруднения (например замъглено зрение или двойно виждане). Тези симптоми могат да изчезнат напълно, когато пристъпът приключи, но някои проблеми могат да останат.

Как действа Диметилфумарат Teva

Диметилфумарат Teva изглежда действа, като не позволява на защитната система на организма да уврежда мозъка и гръбначния мозък. Това също може да помогне да се забави бъдещо влошаване на Вашето заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Диметилфумарат Teva

Не приемайте Диметилфумарат Teva

- ако сте алергични към диметилфумарат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако има съмнение че имате рядка инфекция на мозъка, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) или ако ПМЛ е била потвърдена.

Предупреждения и предпазни мерки

Диметилфумарат Teva може да повлияе броя на белите кръвни клетки, бъбреците и черния Ви дроб. Преди да започнете лечението с Диметилфумарат Teva, Вашият лекар ще Ви направи изследване на кръвта, за да определи броя на белите Ви кръвни клетки и да провери дали бъбреците и черният Ви дроб работят правилно. Лекарят ще провежда тези изследвания периодично по време на лечението. Ако броят на белите Ви кръвни клетки намалее по време на лечението, Вашият лекар може да реши да назначи извършване на допълнителни изследвания или да прекъсне лечението Ви.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Диметилфумарат Teva, ако имате:

- тежко бъбречно заболяване
- тежко чернодробно заболяване
- заболяване на стомаха или червата
- сериозна инфекция (например пневмония).

При лечението с Диметилфумарат Teva може да се появи херпес зостер. В някои случаи настъпват сериозни усложнения. Трябва да информирате Вашия лекар незабавно, ако подозирате, че имате симптоми на херпес зостер.

Ако смятате, че Вашата МС се влошава (например имате слабост или промени в зрението) или ако забележите нови симптоми, говорете с Вашия лекар веднага, защото те може да са симптоми на рядка инфекция на мозъка, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). ПМЛ е сериозно заболяване, което може да доведе до тежка инвалидност или смърт.

Съобщавано е рядко, но за тежка степен на бъбречно увреждане (синдром на Фанкони) при лекарство, съдържащо диметилфумарат, в комбинация с други естери на фумаровата киселина, използвани за лечение на псориазис (заболяване на кожата). Ако забележите, че отделяте повече урина, по-жадни сте и пиете повече течности от обичайното, мускулите Ви изглеждат по-слаби, получите счупване на кост или просто имате болки, обадете се на Вашия лекар възможно най-скоро, за да може това да се проучи по-подробно.

Деца и юноши

Посочените по-горе предупреждения и предпазни мерки се отнасят и за деца. Диметилфумарат Teva може да се използва при деца и юноши на възраст 13 и повече години. Липсват данни при деца под 10-годишна възраст.

Други лекарства и Диметилфумарат Teva

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, по-специално:

- лекарства, които съдържат естери на фумаровата киселина (фумарати), използвани за лечение на псориазис
- лекарства, които повлияват имунната система на организма, включително други лекарства, използвани за лечение на МС, например финголимод, натализумаб,

- терифлуномид, алемтузумаб, окрелизумаб или кладрибин или някои често използвани **противоракови** лекарства (ритуксимаб или митоксантрон)
- **лекарства, които засягат бъбреците, включително** някои **антибиотици** (използвани за лечение на инфекции), **„отводняващи таблетки“** (диуретици), **някои видове болкоуспокояващи** (например ибупрофен и други подобни противовъзпалителни средства, както и лекарства, закупени без рецепта от лекар) и лекарства, съдържащи **литий**
 - Приемът на Диметилфумарат Teva с определени видове ваксини (живи ваксини) може да Ви причини инфекция и следователно трябва да се избягва. Вашият лекар ще Ви посъветва дали трябва да се прилагат други видове ваксини (неживи ваксини).

Диметилфумарат Teva с алкохол

Консумацията на по-голямо количество (повече от 50 ml) силни алкохолни напитки (повече от 30% обемно съдържание на алкохол, например дестилиран алкохол) трябва да се избягва в рамките на час от приема на Диметилфумарат Teva, тъй като алкохолът може да взаимодейства с това лекарство. Това може да предизвика възпаление на стомаха (гастрит), особено при хора, които вече са предразположени към гастрит.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не използвайте Диметилфумарат Teva, ако сте бременна, освен ако сте обсъдили това с Вашия лекар.

Кърмене

Не е известно дали активното вещество на Диметилфумарат Teva преминава в кърмата. Диметилфумарат Teva не трябва да се използва по време на кърмене. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали трябва да спрете да кърмите или да спрете да използвате Диметилфумарат Teva. Това включва преценка за ползата от кърменето за детето Ви спрямо ползата от терапията за Вас.

Шофиране и работа с машини

Ефектът на Диметилфумарат Teva върху способността за шофиране и работа с машини не е известен. Не се очаква Диметилфумарат Teva да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Диметилфумарат Teva съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на стомашно-устойчива твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Диметилфумарат Teva

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Начална доза

120 mg два пъти дневно.

Приемайте тази начална доза през първите 7 дни, след това приемайте стандартната доза.

Стандартна доза

240 mg два пъти дневно.

Диметилфумарат Teva е предназначен за перорално приложение

Поглъщайте всяка капсула цяла с малко вода. Не трябва да разделяте, чупите, разтваряте, смучете или дъвчете капсулата, тъй като това може да увеличи някои нежелани реакции.

Приемайте Диметилфумарат Teva с храна – това може да помогне за намаляване на много честите нежелани реакции (изброени в точка 4).

Ако сте приели повече от необходимата доза Диметилфумарат Teva

Ако сте приели твърде много капсули, **уведомете незабавно Вашия лекар**. Възможно е да получите нежелани реакции, подобни на описаните по-долу в точка 4.

Ако сте пропуснали да приемете Диметилфумарат Teva

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Можете да приемете пропуснатата доза, ако остават най-малко 4 часа до следващата Ви доза. В противен случай изчакайте до следващата планирана доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Диметилфумарат Teva може да понижи броя на лимфоцитите (вид бели кръвни клетки). Наличието на намален брой бели кръвни клетки може да повиши Вашия риск от инфекция, включително риска от рядка инфекция на мозъка, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). ПМЛ може да доведе до тежка инвалидност или смърт. ПМЛ е настъпвала след 1 до 5 години лечение и затова Вашият лекар трябва да продължи да следи броя на Вашите бели кръвни клетки в хода на лечението Ви, а Вие трябва да наблюдавате за потенциални симптоми на ПМЛ, както са описани по-долу. Рискът от ПМЛ може да е по-висок, ако преди сте приемали лекарство, което влошава функцията на имунната система на организма.

Симптомите на ПМЛ могат да наподобяват тези на пристъп на МС. Те могат да включват новопоявила се или влошаваща се слабост в едната страна на тялото, непохватност, промени в зрението, мисленето или паметта, обърканост, промени на личността или затруднения в говора и общуването, траещи повече от няколко дни. Затова е много важно да разговаряте възможно най-скоро с Вашия лекар, ако смятате, че Вашата МС се влошава или забележите нови симптоми, докато се лекувате с Диметилфумарат Teva. Разговаряйте за лечението си и с Вашия партньор или с лицата, които се грижат за Вас. Може да се появят симптоми, на които Вие може да не обърнете внимание.

→ **Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако изпитвате който и да е от тези симптоми**

Тежки алергични реакции

От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата на тежките алергични реакции (с неизвестна честота).

Почервяването на лицето или тялото (екхимоза) е много честа нежелана реакция. Въпреки това, ако зачервяването е придружено от червен обрив или уртикария и имате който и да е от следните симптоми:

- оток на лицето, устните, устата или езика (ангиоедем)
- хрипове, затруднено дишане или задух (диспнея, хипоксия)
- замайване или загуба на съзнание (хипотония),

това може да представлява тежка алергична реакция (анафилаксия).

→ **Спрете приема на Диметилфумарат Тева и се свържете незабавно с лекар**

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- почервяване на лицето или тялото, усещане за затопляне, топлина, парене или сърбеж (зачервяване)
- редки изпражнения (диария)
- гадене
- болка в стомаха или спазми.

→ **Приемът на Вашето лекарство с храна** може да помогне за намаляване на гореописаните нежелани реакции

Вещества, наречени кетони, които се произвеждат естествено в организма, много често се установяват при изследванията на урината по време на приема на Диметилфумарат Тева.

Говорете с Вашия лекар как да се справите с тези нежелани реакции. Вашият лекар може да намали дозата Ви. Не намалявайте дозата си, освен ако лекарят не Ви каже да го направите.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- възпаление на лигавицата на червата (гастроентерит)
- повръщане
- лошо храносмилане (диспепсия)
- възпаление на лигавицата на стомаха (гастрит)
- стомашно-чревно нарушение
- усещане за парене
- горещи вълни, усещане за топлина
- сърбеж по кожата (пруритус)
- обрив
- розови или червени петна по кожата (еритем)
- косопад (алопеция)

Нежелани реакции, които може да се установят при изследвания на кръвта или урината Ви

ниски нива на белите кръвни клетки (лимфопения, левкопения) в кръвта. Намаленият брой на белите кръвни клетки означава, че тялото Ви разполага с по-малки възможности да се бори с инфекции. Ако имате сериозна инфекция (например пневмония), говорете незабавно с Вашия лекар.

- белтъци (албумин) в урината
- повишаване на нивата на чернодробните ензими (АЛАТ, АСАТ) в кръвта.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- алергични реакции (свръхчувствителност)
- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- възпаление на черния дроб и повишение в нивата на чернодробните ензими (АЛАТ или АСАТ в комбинация с билирубин)
- херпес зостер със симптоми, като например мехури, парене, сърбеж или болка по кожата, обикновено от едната страна на горната част на тялото или лицето, и други симптоми като треска и слабост през ранните фази на инфекцията, последвани от скованост, сърбеж или червени петна и силна болка
- хрема (ринорея)

Деца (на възраст 13 и повече години) и юноши

Изброените по-горе нежелани реакции се отнасят също и за деца и юноши.

Някои нежелани реакции се съобщават по-често при деца и юноши, отколкото при възрастни, например главоболие, болка в стомаха или стомашни спазми, повръщане, болка в гърлото, кашлица и болезнена менструация.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Диметилфумарат Teva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера, бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Диметилфумарат Teva

Активно вещество: диметилфумарат.

Диметилфумарат Teva 120 mg: всяка капсула съдържа 120 mg диметилфумарат.

Диметилфумарат Teva 240 mg: всяка капсула съдържа 240 mg диметилфумарат.

Други съставки: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, талк, силициев диоксид, колоиден безводен, магнезиев стеарат, триетилцитрат, съполимер на метакрилова киселина и метилметакрилат, дисперсия на съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат, пропиленгликол, желатин, титанов диоксид (E171), брилянтно синьо FCF (E133), шеллак, калиев хидроксид и черен железен оксид (E172).

Как изглежда Диметилфумарат Тева и какво съдържа опаковката

Диметилфумарат Teva 120 mg стомашно-устойчиви твърди капсули имат бяло, непрозрачно тяло и синьо, непрозрачно капаче с означение „D120“, отпечатано с черно мастило върху капачето и тялото, и се предлагат в блистери, съдържащи 14 и 14x1 капсули, и бутилки, съдържащи 100 капсули.

Диметилфумарат Teva 240 mg стомашно-устойчиви твърди капсули имат синьо, непрозрачно тяло и синьо, непрозрачно капаче с означение „D240“, отпечатано с черно мастило върху капачето и тялото, и се предлагат в блистери, съдържащи 56, 56x1 и 196 капсули, и бутилки, съдържащи 100 и 168 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Германия

Производител

Balkanpharma - Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shose Str.
2600 Dupnitsa
България

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Германия

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Полша

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Хърватия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Тел/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Lietuva

UAB Teva Baltics
Тел: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Тел/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба