

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dimethyl fumarate Accord 120 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Dimethyl fumarate Accord 240 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Dimethyl fumarate Accord 120 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 120 mg dimetilfumarāta (*dimethylis fumaras*)

Dimethyl fumarate Accord 240 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 240 mg dimetilfumarāta (*dimethylis fumaras*)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošās cietās kapsulas (zarnās šķīstošās kapsulas)

Dimethyl fumarate Accord 120 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

“0” izmēra (aptuveni 21,3 x 7,5 mm) cietās želatīna kapsulas ar zaļu vāciņu, baltu korpusu un melnu uzdruku “HR1” uz kapsulas korpusa, kas satur baltas vai gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliektas zarnās šķīstošas apvalkotas minitabletes, kas ir gludas no abām pusēm.

Dimethyl fumarate Accord 240 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

“0” izmēra (aptuveni 21,3 x 7,5 mm) cietās želatīna kapsulas ar zaļu vāciņu un korpusu un melnu uzdruku “HR2” uz kapsulas korpusa, kas satur baltas vai gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliektas zarnās šķīstošas apvalkotas minitabletes, kas ir gludas no abām pusēm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Dimethyl fumarate Accord ir paredzēts recidivējošas-remitējošas multiplās sklerozes (RRMS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem un pediatriem pacientiem no 13 gadu vecuma un vecākiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze multiplās sklerozes ārstēšanā.

Devas

Sākuma deva ir 120 mg divas reizes dienā. Pēc 7 dienām deva jāpalielina līdz ieteicamajai uzturošajai devai 240 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pacients izlaiž devas lietošanu, dubulta deva nav jālieto. Izlaisto devu pacients drīkst lietot tikai tad, ja starplaiks starp devu lietošanu ir 4 stundas. Ja tā nav, tad pacientam jānogaida līdz nākamās plānotās devas lietošanas laikam.

Īslaicīga devas samazināšana līdz 120 mg divas reizes dienā var samazināt pietvīkuma un kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību rašanos. Mēneša laikā jāatsāk lietot ieteicamo uzturošo devu 240 mg divas reizes dienā.

Dimethyl fumarate Accord jālieto kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tiem pacientiem, kuriem var rasties pietvīkums vai kuņģa-zarnu trakta nevēlams blakusparādības, Dimethyl fumarate Accord lietošana kopā ar uzturu var uzlabot zāļu panesamību (skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Dimethyl fumarate Accord klīniskajos pētījumos iedarbība uz 55 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija ierobežota, un šajos pētījumos nebija iekļauts pietiekams skaits 65 gadus vecu un vecāku pacientu, lai noteiktu, vai viņu atbildes reakcija ir citāda nekā jaunākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ņemot vērā aktīvās vielas darbības mehānismu, teorētiski nav iemesla pielāgot devu gados vecākiem cilvēkiem.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Dimethyl fumarate Accord nav pētīts pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Ņemot vērā klīniskās farmakoloģijas pētījumus, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar smagiem nieru vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Devas ir vienādas pieaugušiem pacientiem un pediātriskiem pacientiem no 13 gadu vecuma un vecākiem.

Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.4., 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Pieejamie dati par lietošanu bērniem vecumā no 10 līdz 12 gadiem ir ierobežoti.

Dimetilfumarāta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kuri ir jaunāki par 10 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsula jānorij vesela. Kapsulu vai tās saturu nedrīkst saspiest, dalīt, šķīdināt, sūkāt vai košļāt, jo zarnās šķīstošais minitablešu apvalks novērš kairinošo iedarbību uz zarnām.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Iespējama vai apstiprināta progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asins/laboratoriskās analīzes

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri ārstēti ar dimetilfumarātu, ir novērotas nieru laboratorisko analīžu rezultātu pārmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo pārmaiņu klīniskā ietekme nav zināma. Nieru darbības novērtēšanu (piemēram, nosakot kreatinīna koncentrāciju, atlieku slāpekļa līmeni asinīs un veicot urīna analīzi) ieteicams veikt pirms ārstēšanas uzsākšanas, pēc 3 un 6 ārstēšanas mēnešiem un turpmāk ik pēc 6–12 mēnešiem, un atbilstoši klīniskām indikācijām.

Ārstēšanas ar dimetilfumarātu rezultātā ir iespējams zāļu izraisīts aknu bojājums, arī aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (≥ 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)) un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (≥ 2 reizes pārsniedz NAR). Tas var sākties tūlīt, pēc dažām nedēļām vai

vēlāk. Ir novērota nevēlamo blakusparādību izbeigšanās pēc terapijas pārtraukšanas. Aminotransferāžu (piemēram, alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartāta aminotransferāzes (ASAT)) līmeni serumā un kopējā bilirubīna līmeni ir ieteicams novērtēt pirms terapijas uzsākšanas un terapijas laikā atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar dimetilfumarātu, var rasties limfopēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar dimetilfumarātu jāveic pilna asins aina, tostarp jānosaka limfocītu skaits asinīs. Ja tiek konstatēts samazināts limfocītu skaits asinīs, rūpīgi jāizvērtē iespējamie iemesli, pirms tiek uzsākta ārstēšana ar dimetilfumarātu. Dimetilfumarāta iedarbība nav pētīta pacientiem, kuriem jau pirms ārstēšanas ir mazs limfocītu skaits un, ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība. Ārstēšanu ar dimetilfumarātu nedrīkst sākt pacientiem ar smagu limfopēniju (limfocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$).

Pēc ārstēšanas uzsākšanas pilna asins aina, tostarp limfocītu skaits asinīs, jānosaka ik pēc 3 mēnešiem.

Paaugstināta progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) riska dēļ pacientu ar limfopēniju ārstēšanā ieteicams ievērot īpašu modrību, veicot tālāk norādītos pasākumus.

- Dimetilfumarāta lietošana ir jāpārtrauc pacientiem ar ilgstošu smagu limfopēniju (limfocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$), kas turpinās ilgāk nekā 6 mēnešus.
- Pacientiem, kuriem vairāk nekā 6 mēnešus ilgstoši ir mēreni samazināts limfocītu skaits ($no \geq 0,5 \times 10^9/l$ līdz $< 0,8 \times 10^9/l$), ir atkārtoti jāvērtē dimetilfumarāta terapijas riska un ieguvuma attiecība.
- Pacientiem, kuriem limfocītu skaits ir mazāks par normas apakšējo robežu (*lower limit of normal, LLN*) pēc vietējās laboratorijas noteiktā atsauces diapazona, ieteicams regulāri kontrolēt absolūto limfocītu skaitu. Jāņem vērā papildu faktori, kas varētu vēl vairāk paaugstināt individuālo PML risku (skatīt turpmāk esošo sadaļu par PML).

Limfocītu skaits ir regulāri jāpārbauda, līdz tiek novērota atlabšana (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pēc atlabšanas, kā arī, ja nav pieejamas alternatīvas ārstēšanas iespējas, lēmums par to, vai pēc pārtraukšanas atsākt vai neatsākt ārstēšanu ar dimetilfumarātu, jāpieņem atbilstoši klīniskajam vērtējumam.

Magnētiskās rezonanses izmeklējumi (MRI)

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar dimetilfumarātu kā atsaucei ir jābūt pieejamam sākotnējam MRI izmeklējumam (parasti 3 mēnešu laikā). Turpmāku MRI izmeklējumu nepieciešamība jāapsver saskaņā ar valsts līmeņa un vietējiem ieteikumiem. Pacientiem, kuriem noteikts palielināts PML risks, MRI izmeklējumus var apsvērt pastiprinātas novērošanas ietvaros. Ja pastāv klīniskas aizdomas par PML, MRI izmeklējumi jāveic nekavējoties, lai noteiktu diagnozi.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Pacientiem, kuri ir ārstēti ar dimetilfumarātu, ir ziņots par PML (skatīt 4.8. apakšpunktu). PML ir oportūnistiska infekcija, ko izraisa Džona Kaningema vīruss (*John-Cunningham virus* — JCV), un kas var būt letāla vai izraisīt smagu invaliditāti.

Ārstējoties ar dimetilfumarātu un citām zālēm, kas satur fumarātus, PML radās, ja pacientam bija limfopēnija (limfocītu skaits mazāks par LLN). Ilgstoša mērena vai smaga limfopēnija, visticamāk, paaugstina PML risku dimetilfumarāta lietošanas gadījumā, tomēr pacientiem ar vieglu limfopēniju risku nevar izslēgt.

Ja pacientam ir limfopēnija, paaugstinātu PML risku var veicināt šādi papildu faktori:

- dimetilfumarāta lietošanas ilgums (ir bijuši PML gadījumi pēc tam, kad ārstēšana ir veikta aptuveni 1–5 gadus, lai gan precīza saistība ar ārstēšanas ilgumu nav zināma);
- imūnajai aizsardzībai svarīgo CD4+ un it īpaši CD8+ T šūnu skaita ievērojama samazināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu);
- iepriekšēja imunitāti nomācoša vai imūnmodulējoša ārstēšana (skatīt turpmāk).

Ārstiem ir jāizmeklē pacienti, lai noteiktu, vai simptomi liecina par neiroloģisku disfunkciju, un, ja tie par to liecina, vai tie ir tipiski MS simptomi vai tie, iespējams, liecina par PML.

Tiklīdz parādās pirmā pazīme vai simptoms, kas liecina par PML, dimetilfumarāta lietošana ir jāaptur un ir jāveic pienācīgi diagnostiski izvērtējumi, tai skaitā JCV DNS noteikšana cerebrospinālajā šķidrumā (CSS), izmantojot kvantitatīvas polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) metodi. PML simptomi var būt līdzīgi MS recidīvam. Tipiskie ar PML saistītie simptomi atšķiras, attīstās dažās dienās līdz nedēļās un ir, piemēram, progresējošs nespēks vienā ķermeņa pusē vai locekļu neveiklums, redzes traucējumi un izmaiņas spriestspējā, atmiņā un orientācijā, kas tālāk attīstās kā apjukums un personības izmaiņas. Ārstiem jāpievērš īpaša uzmanība simptomiem, kas liecina par PML un kurus pacients var neievērot. Pacienti ar jānorāda, ka viņiem jāinformē partneris vai aprūpētājs par veikto ārstēšanu, jo viņi var pamanīt simptomus, kurus pacients neievēro.

PML var rasties tikai JCV infekcijas klātbūtnē. Jāņem vērā, ka limfopēnijas ietekme uz anti-JCV antivielu noteikšanas serumā precizitāti pacientiem, kuri tiek ārstēti ar dimetilfumarātu, nav pētīta. Jāņem vērā arī tas, ka negatīvs anti-JCV antivielu testa rezultāts (ja limfocītu skaits ir normāls) neizslēdz turpmākas JCV infekcijas iespēju.

Ja pacientam attīstās PML, dimetilfumarāta lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Pirms ārstēšanas ar imunitāti nomācošām vai imūnmodulējošām zālēm

Nav veikti pētījumi, lai izvērtētu dimetilfumarāta efektivitāti un drošumu, pārejot no citām slimību modificējošām zālēm uz dimetilfumarātu. Ir iespējama iepriekšējas imunitāti nomācošas terapijas ietekme uz PML attīstību pacientiem, kuri tiek ārstēti ar dimetilfumarātu.

PML gadījumi ir konstatēti pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar natalizumabu, kam PML rašanās ir pierādīts risks. Ārstiem jāņem vērā, ka PML gadījumi, kas rodas, ja natalizumaba lietošana ir pārtraukta nesen, var nebūt saistīti ar limfopēniju.

Turklāt vairums apstiprinātu ar dimetilfumarātu saistītu PML gadījumu ir konstatēti pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši imūnmodulējošu terapiju.

Pacientiem pārejot no citām slimību modificējošām zālēm uz dimetilfumarātu, jāņem vērā šo citu zāļu eliminācijas pusperiods un iedarbības veids, lai neradītu papildu ietekmi uz imunitāti un vienlaikus samazinātu MS recidīva risku. Pirms dimetilfumarāta lietošanas un regulāri ārstēšanas laikā ieteicams veikt pilnu asins ainu (skatīt iepriekš apakšpunktu "Asins/laboratoriskās analīzes").

Smagi nieru un aknu darbības traucējumi

Dimetilfumarāts nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru vai smagiem aknu darbības traucējumiem, un tādēļ šiem pacientiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smaga aktīva kuņģa-zarnu trakta slimība

Dimetilfumarāts nav pētīts pacientiem ar smagu aktīvu kuņģa-zarnu trakta slimību, un šiem pacientiem jāievēro piesardzība.

Pietvīkums

Klīniskajos pētījumos 34 % ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem radās pietvīkums. Vairākumam pacientu, kuriem radās pietvīkums, tas bija viegls vai vidēji smags pakāpes. Pētījumos, kuros piedalījās veseli brīvprātīgie, iegūtie dati liecina, ka ar dimetilfumarātu saistīta pietvīkuma mediators, iespējams, ir prostaglandīns. Īss ārstēšanas kurss ar 75 mg acetilsalicilskābes bez zarnās šķīstoša apvalka var palīdzēt pacientiem, kuriem pietvīkums ir nepanesams (skatīt 4.5. apakšpunktu). Dīvos

pētījumos veselīgiem brīvprātīgajiem zāļu lietošanas posmā mazinājās pietvīkuma sastopamība un smaguma pakāpe.

Klīniskajos pētījumos 3 no 2560 ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem radās smagas pakāpes pietvīkums, kas, iespējams, bija paaugstinātas jutības vai anafilaktiskas reakcijas. Šie notikumi neradīja draudus dzīvībai, taču prasīja hospitalizāciju. Ārsti, kas ordinē zāles, un pacienti ir jābrīdina par šādu iespējamību smagas pakāpes pietvīkuma reakcijas gadījumā (skatīt 4.2., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Anafilaktiskas reakcijas

Pēcregistrācijas periodā ziņots par anafilakses/anafilaktoīdu reakciju gadījumiem pēc dimetilfumarāta lietošanas. Simptomi var ietvert elpas trūkumu, hipoksiju, hipotensiju, angioedēmu, izsitumus vai nātreni. Dimetilfumarāta izraisītais anafilakses mehānisms nav zināms. Parasti šādas reakcijas attīstās pēc pirmās devas lietošanas, taču tās var attīstīties arī jebkurā ārstēšanas kursa brīdī un var būt smagas, un apdraudēt dzīvību. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja viņiem parādās anafilakses pazīmes vai simptomi, viņiem jāpārtrauc dimetilfumarāta lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Ārstēšanu nedrīkst atsākt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Infekcijas

III fāzes ar placebo kontrolētos pētījumos novērotais infekciju (60 %, salīdzinot ar 58 %) un smagas pakāpes infekciju (2 %, salīdzinot ar 2 %) gadījumu biežums attiecīgi ar dimetilfumarātu un placebo ārstētiem pacientiem bija līdzīgs. Tomēr dimetilfumarāta imūnmodulējošo īpašību dēļ (skatīt 5.1. apakšpunktu) gadījumā, ja pacientam attīstās smagas pakāpes infekcija, jāapsver ārstēšanas ar dimetilfumarātu pārtraukšana un pirms terapijas atsākšanas ir jāpārvērtē ārstēšanas ieguvumu un risku attiecība. Pacientiem, kuri lieto dimetilfumarātu, jāsaņem norādījums, ka par infekciju simptomiem ir jāziņo ārstam. Pacienti, kuriem ir smagas pakāpes infekcijas, nedrīkst sākt ārstēšanu ar dimetilfumarātu, bet vispirms jāizārstē infekcija(-s).

Pacientiem ar limfocītu skaitu $< 0,8 \times 10^9/l$ vai $< 0,5 \times 10^9/l$ netika novērots smagas pakāpes infekcijas gadījumu skaita pieaugums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ārstēšana tiek turpināta, neskatoties uz vidēji smagu līdz smagu un ilgstošu limfopēniju, pastāv oportūnistiskas infekcijas, tostarp PML, rašanās risks (skatīt 4.4. apakšpunkta sadaļu par PML).

Herpes zoster infekcija

Saistībā ar dimetilfumarāta lietošanu ir bijuši herpes zoster infekcijas gadījumi. Vairums gadījumu nebija smagi, tomēr ir ziņots par smagiem gadījumiem, tai skaitā par diseminētu herpes zoster, oftalmoloģisku herpes zoster, herpes zoster oticus, neiroloģisku herpes zoster infekciju, kā arī par herpes zoster meningoencefalītu un herpes zoster meningomielītu. Šie notikumi var rasties jebkurā ārstēšanas kursa laikā. Jāuzrauga, vai pacientiem, kuri lieto dimetilfumarātu, nerodas herpes zoster infekcijas pazīmes un simptomi, īpaši tad, ja tiek ziņots par vienlaicīgu limfocitopēniju. Ja rodas herpes zoster infekcija, jānodrošina atbilstoša herpes zoster infekcijas ārstēšana. Jāapsver dimetilfumarāta terapijas pārtraukšana pacientiem, kuriem ir smaga infekcija, līdz tā ir izzudusi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas sākšana

Lai samazinātu pietvīkuma parādīšanos un nevēlamu blakusparādību attīstību kuņģa-zarnu traktā, ārstēšana ar dimetilfumarātu jāsāk pakāpeniski (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Fankoni sindroms

Lietojot dimetilfumarātu saturošas zāles kombinācijā ar citiem fumārskābes esteriem, ir ziņots par Fankoni sindroma gadījumiem. Ir svarīgi agrīni diagnosticēt Fankoni sindromu un pārtraukt dimetilfumarāta terapiju, lai novērstu nieru darbības traucējumu un osteomalācijas rašanos, jo

sindroms parasti ir atgriezenisks. Vissvarīgākās pazīmes ir šādas: proteīnūrija, glikozūrija (ar normālu cukura līmeni asinīs), hiperaminoacidūrija un fosfatūrija (var būt vienlaicīgi ar hipofosfatēmiju). Slimības progresēšana var ietvert, piemēram, šādus simptomus: poliūrija, polidipsija un proksimālo muskuļu vājums. Retos gadījumos var rasties hipofosfatēmiska osteomalācija ar nelokalizētām kaulu sāpēm, paaugstinātu sārmainās fosfatāzes līmeni serumā un stresa lūzumiem. Jāņem vērā, ka Fankoni sindroms var rasties bez paaugstināta kreatinīna līmeņa vai zema glomerulārās filtrācijas ātruma rādītājiem. Neskaidru simptomu gadījumā jāapsver Fankoni sindroma iespējamība un jāveic attiecīgie izmeklējumi.

Pediatriskā populācija

Kvalitatīvi drošuma profils pediatrikiem un pieaugušiem pacientiem ir līdzīgs, tāpēc brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas arī uz pediatrikiem pacientiem. Drošuma profila kvantitatīvās atšķirības skatīt 4.8. apakšpunktā.

Dimetilfumarāta ilgtermiņa drošums pediatrikajā populācijā līdz šim nav pierādīts.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Dimetilfumarāts nav pētīts kombinācijā ar pretaudzēju vai imunitāti nomācošām zālēm, un tādēļ vienlaicīgas lietošanas laikā jāievēro piesardzība. Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos recidīva ārstēšanai vienlaicīgi izmantojot īsu intravenozi ievadītu kortikosteorīdu kursu, infekcijas risks klīniski nozīmīgi nepalielinājās.

Dimetilfumarāta lietošanas laikā var apsvērt nedzīvu vakcīnu vienlaicīgu ievadīšanu saskaņā ar valstī noteikto vakcinācijas kalendāru. Klīniskajā pētījumā, kurā bija iesaistīts kopā 71 pacients ar recidivējošu-remitējošu multiplo sklerozi, pacientiem, kuri lietoja dimetilfumarātu 240 mg divas reizes dienā vismaz 6 mēnešus ($n = 38$) vai nepegilētu interferonu vismaz 3 mēnešus ($n = 33$), izveidojās salīdzināma imūnās atbildes reakcija (definēta kā titra palielināšanās ≥ 2 reizes, salīdzinot titru pirms un pēc vakcinācijas) pret stingumkrampju toksoīdu (sensibilizējošs antigēns) un meningokoku C grupas polisaharīdu konjugētu vakcīnu (neoantigēns), turpretim imūnā atbildes reakcija pret dažādiem nekonjugētās 23-valentas pneimokoku polisaharīdu vakcīnas (no T šūnām neatkarīgs antigēns) serotipiem atšķīrās abās ārstēšanas grupās. Pozitīvu imūno atbildes reakciju (definēta kā antivielu titra palielināšanās ≥ 4 reizes) pret visām trijām vakcīnām sasniedza mazāk pacientu abās ārstēšanas grupās. Neliela skaitliska atšķirība atbildes reakcijā pret stingumkrampju toksoīdu un pneimokoku polisaharīdu 3. serotipu bija par labu nepegilētam interferonam.

Klīniskie dati par dzīvu, novājinātu vakcīnu efektivitāti un drošumu pacientiem, kuri lieto dimetilfumarātu, nav pieejami. Dzīvās vakcīnas var radīt paaugstinātu klīniskās infekcijas risku, tāpēc tās nedrīkst ievadīt pacientiem, kuri tiek ārstēti ar dimetilfumarātu, ja vien atsevišķos gadījumos šis potenciālais risks neatsver indivīda nevakcinēšanas risku.

Ārstēšanas laikā ar dimetilfumarātu jāizvairās no citu fumārskābes atvasinājumu (vietējas vai sistēmiskas) lietošanas.

Cilvēka organismā dimetilfumarātu pirms tā nokļūšanas sistēmiskā asinsritē plaši metabolizē esterāzes, pēc tam metabolisms notiek trikarboksilskābes ciklā, neiesaistoties citohroma P450 (CYP) sistēmai. *In vitro* CYP inhibīcijas un indukcijas pētījumos, p-glikoproteīna pētījumā vai pētījumos par dimetilfumarāta un monometilfumarāta (dimetilfumarāta primārā metabolīta) saistīšanos ar olbaltumvielām iespējamu zāļu mijiedarbības risku nekonstatēja.

Veicot klīniskas pārbaudes, pētīja, vai pacientiem ar multiplo sklerozi bieži lietotas zāles — intramuskulāras bēta-1a interferona un glatiramēra acetāta injekcijas — var izraisīt mijiedarbību ar dimetilfumarātu, un tās nemainīja dimetilfumarāta farmakokinētiskās īpašības.

Pētījumos, kuros piedalījās veseli brīvprātīgie, iegūtie pierādījumi liecina, ka ar dimetilfumarātu saistīta pietvīkuma mediators, iespējams, ir prostaglandīns. Divos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot 325 mg (vai ekvivalentu devu) acetilsalicilskābes bez zarnās šķīstoša apvalka 30 minūtes pirms dimetilfumarāta attiecīgi 4 dienas vai 4 nedēļas, dimetilfumarāta farmakokinētika nemainījās. Pirms vienlaicīgas acetilsalicilskābes un dimetilfumarāta lietošanas pacientiem ar recidivējošu-remitējošu MS ir jāizvērtē ar acetilsalicilskābes terapiju saistītie iespējamie riski. Ilgstoša (> 4 nedēļas), nepārtraukta acetilsalicilskābes lietošana nav pētīta (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga terapija ar nefrotoksiskām zālēm (piemēram, aminoglikozīdiem, diurētiskiem līdzekļiem, nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem vai litiju) pacientiem, kuri lieto dimetilfumarātu, var palielināt nevēlamas ietekmes uz nierēm (piemēram, proteinūrijas; skatīt 4.8. apakšpunktu) iespējamību (skatīt 4.4. apakšpunkta sadaļu "Asins/laboratoriskās analīzes").

Mērens alkohola patēriņš neietekmēja dimetilfumarāta iedarbību un netika saistīts ar nelabvēlīgu blakusparādību biežuma pieaugumu. No stipro (vairāk nekā 30 % alkohola tilpumā) alkoholisko dzērienu patēriņa lielā daudzumā jāizvairās stundā, kad lieto dimetilfumarātu, jo alkohols var radīt kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību biežuma pieaugumu.

In vitro CYP indukcijas pētījumos netika iegūti pierādījumi par dimetilfumarāta un perorālo kontracepcijas līdzekļu mijiedarbību. Pētījumā *in vivo* dimetilfumarāta un perorāla kontracepcijas līdzekļa (norgestimāta un etinilestradiola) vienlaicīga lietošana neuzrādīja nekādas būtiskas izmaiņas perorālā kontracepcijas līdzekļa iedarbībā. Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, kas satur citus progesterogēnus, tomēr dimetilfumarāta ietekme uz to iedarbību nav gaidāma.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par dimetilfumarāta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dimetilfumarātu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu). Dimetilfumarātu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams un ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dimetilfumarāts vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Jāpieņem lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai dimetilfumarāta lietošanu. Jāņem vērā barošanas ar krūti sniegtais ieguvums bērnam un terapijas sniegtais ieguvums sievietei.

Fertilitāte

Datu par dimetilfumarāta ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Preklīniskajos pētījumos iegūtie dati neliecinā, ka dimetilfumarāts būtu saistīts ar palielinātu fertilitātes pavājināšanās risku (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dimetilfumarāts neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti, taču klīniskajos pētījumos netika atrasta ar dimetilfumarātu saistāma iedarbība, kas iespējami

ietekmētu šo spēju.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības (sastopamība $\geq 10\%$) ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem bija pietvīkums un kuņģa-zarnu trakta reakcijas (t.i., caureja, slikta dūša, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā). Pietvīkuma un kuņģa-zarnu trakta reakcijām ir tendence parādīties terapijas sākumā (galvenokārt pirmajā mēnesī), un pacientiem, kuriem novērotas pietvīkuma un kuņģa-zarnu trakta reakcijas, tās var atkal periodiski parādīties visā ārstēšanas laikā ar dimetilfumarātu. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem pārtraukta šo zāļu lietošana (sastopamība $> 1\%$), bija pietvīkums (3 %) un kuņģa-zarnu trakta reakcijas (4 %).

Ar placebo kontrolētos un nekontrolētos klīniskos pētījumos dimetilfumarātu saņēma kopumā 2513 pacienti laika periodā līdz 12 gadiem; kopējā iedarbība ir līdzvērtīga 11 318 persongadiem. Pavisam 1169 pacienti saņēma ārstēšanu ar dimetilfumarātu vismaz 5 gadus, un 426 pacienti saņēma ārstēšanu ar dimetilfumarātu vismaz 10 gadus. Nekontrolētos klīniskos pētījumos iegūtā pieredze atbilst pieredzei, kas iegūta ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tālāk esošajā tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem, pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem un spontānajiem ziņojumiem.

Nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai, izmantojot MedDRA ieteiktos terminus. Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību sastopamība ir izteikta atbilstoši šādām grupām:

- Ļoti bieži ($\geq 1/10$)
- Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)
- Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$)
- Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$)
- Ļoti reti ($< 1/10\ 000$)
- Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma grupa
Infekcijas un infestācijas	Gastroenterīts	Bieži
	Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)	Nav zināmi
	<i>Herpes zoster</i>	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Limfopēnija	Bieži
	Leikopēnija	Bieži
	Trombocitopēnija	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Retāk
	Anafilakse	Nav zināmi
	Elpas trūkums	Nav zināmi
	Hipoksija	Nav zināmi
	Hipotensija	Nav zināmi
	Angioedēma	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi	Dedzināšanas sajūta	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums	Ļoti bieži
	Karstuma viļņi	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Rinoreja	Nav zināmi

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma grupa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	Sāpes vēdera augšdaļā	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Ļoti bieži
	Vemšana	Bieži
	Dispepsija	Bieži
	Gastrīts	Bieži
	Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis	Bieži
	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	Bieži
	Zāļu izraisīts aknu bojājums	Nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Bieži
	Izsitumi	Bieži
	Eritēma	Bieži
	Alopēcija	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteinūrija	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Karstuma sajūta	Bieži
Izmeklējumi	Ketonvielas urīnā	Ļoti bieži
	Albumīns urīnā	Bieži
	Samazināts balto asins šūnu skaits	Bieži

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Pietvīkums

Ar placebo kontrolētos pētījumos pietvīkuma (34 %, salīdzinot ar 4 %) un karstuma viļņu (7 %, salīdzinot ar 2 %) sastopamība ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem bija lielāka nekā ar placebo ārstētiem pacientiem. Pietvīkumu parasti apraksta kā pietvīkumu vai karstuma viļņus, bet tas var ietvert arī citus traucējumus (piemēram, siltuma sajūtu, apsārtumu, niezi un dedzināšanas sajūtu). Pietvīkuma reakcijām ir tendence parādīties terapijas sākumā (galvenokārt pirmajā mēnesī), un pacientiem, kuriem novērots pietvīkums, tas var atkal periodiski parādīties visā ārstēšanas laikā ar dimetilfumarātu. Pacientiem, kuriem radās pietvīkums, tas lielākoties bija viegls vai vidēji smags. Kopumā 3 % ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu pārtrauca šo zāļu lietošanu pietvīkuma dēļ. Smagu pietvīkumu, kas var izpausties ar ģeneralizētu eritēmu, izsitumiem un/vai niezi, novēroja mazāk nekā 1 % ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumu sastopamība (piemēram, caureja [14 %, salīdzinot ar 10 %], slikta dūša [12 %, salīdzinot ar 9 %], sāpes vēdera augšdaļā [10 %, salīdzinot ar 6 %], sāpes vēderā [9 %, salīdzinot ar 4 %], vemšana [8 %, salīdzinot ar 5 %] un dispepsija [5 %, salīdzinot ar 3 %]) ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem bija lielāka nekā ar placebo ārstētiem pacientiem. Kuņģa-zarnu trakta reakcijām bija tendence parādīties terapijas sākumā (galvenokārt pirmajā mēnesī), un pacientiem, kuriem novēroja kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumus, tie var atkal periodiski parādīties visā ārstēšanas laikā ar dimetilfumarātu. Vairumam pacientu, kuriem radās kuņģa-zarnu trakta traucējumi, tie bija viegli vai vidēji smagi. Četri procenti (4 %) ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu tā lietošanu pārtrauca kuņģa-zarnu trakta traucējumu dēļ. Smagu kuņģa-zarnu trakta traucējumu, tostarp gastroenterīta un gastrīta, sastopamība ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem bija 1 % (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu funkcija

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti ar placebo kontrolētos pētījumos, lielākajai daļai pacientu ar paaugstinātu transamināžu līmeni tas normas augšējo robežu (NAR) pārsniedza < 3 reizes. Palielinātu aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās sastopamību ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, konstatēja galvenokārt pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos.

Alanīnaminotransferāzes un aspartātamīnotransferāzes līmeņa paaugstināšanos ≥ 3 reizes virs NAR konstatēja attiecīgi 5 % un 2 % ar placebo ārstēto pacientu un 6 % un 2 % ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu. Zāļu lietošanu paaugstināta aknu transamināžu līmeņa dēļ pārtrauca < 1 % pacientu, un šis rādītājs bija līdzīgs ar dimetilfumarātu un ar placebo ārstēto pacientu vidū. Transamināžu līmeņa paaugstināšanos ≥ 3 reizes virs NAR līdz ar kopējā bilirubīna līmeņa vienlaicīgu paaugstināšanos > 2 reizes virs NAR nenovēroja ar placebo kontrolētos pētījumos.

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par gadījumiem, kad pēc dimetilfumarāta lietošanas paaugstinājās aknu enzīmu līmenis un attīstījās zāļu izraisīti aknu bojājumi (transamināžu līmeņa paaugstināšanās ≥ 3 reizes virs NAR līdz ar kopējā bilirubīna līmeņa vienlaicīgu paaugstināšanos > 2 reizes virs NAR), kas izzuda pēc terapijas pārtraukšanas.

Limfopēnija

Ar placebo kontrolētos pētījumos lielākajai daļai pacientu (> 98 %) limfocītu skaits pirms ārstēšanas uzsākšanas bija normāls. Uzsākot ārstēšanu ar dimetilfumarātu, vidējais limfocītu skaits pirmā gada laikā samazinājās, pēc tam sasniedzot platu. Vidēji limfocītu skaits samazinājās par aptuveni 30 % no sākotnējā skaita. Limfocītu skaita vidējā vērtība un mediāna saglabājās normas robežās. Limfocītu skaitu $< 0,5 \times 10^9/l$ novēroja < 1 % ar placebo ārstēto pacientu un 6 % ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu. Limfocītu skaitu $< 0,2 \times 10^9/l$ novēroja vienam ar dimetilfumarātu ārstētam pacientam, bet nevienam ar placebo ārstētam pacientam.

Klīniskajos pētījumos (gan kontrolētos, gan nekontrolētos) 41 % ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu bija limfopēnija (šajos pētījumos definēta kā $< 0,91 \times 10^9/l$). Viegla limfopēnija (limfocītu skaits no $\geq 0,8 \times 10^9/l$ līdz $< 0,91 \times 10^9/l$) tika novērota 28 % pacientu; vidēji smaga limfopēnija (limfocītu skaits no $\geq 0,5 \times 10^9/l$ un $< 0,8 \times 10^9/l$), kas ilgst vismaz sešus mēnešus, tika novērota 11 % pacientu; smaga limfopēnija (limfocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$), kas ilgst vismaz sešus mēnešus, tika novērota 2 % pacientu. Pacientu ar smagu limfopēniju grupā, turpinot terapiju, limfocītu skaits vairumā gadījumu saglabājās $< 0,5 \times 10^9/l$.

Turklāt nekontrolētā, prospektīvā pēcreģistrācijas pētījumā dimetilfumarāta terapijas 48. nedēļā (n=185) CD4+ T šūnu skaits bija mēreni samazinājies (no $\geq 0,2 \times 10^9/l$ līdz $< 0,4 \times 10^9/l$) vai ievērojami samazinājies ($< 0,2 \times 10^9/l$) attiecīgi līdz 37 % vai 6 % pacientu, savukārt CD8+ T šūnu skaits samazinājās biežāk – $< 0,2 \times 10^9/l$ līdz 59 % pacientu un $< 0,1 \times 10^9/l$ līdz 25 % pacientu. Kontrolētos un nekontrolētos klīniskajos pētījumos pacienti, kuri pārtrauca dimetilfumarāta terapiju ar limfocītu skaitu, kas mazāks par normas apakšējo robežu (LLN), tika novēroti, lai noteiktu, vai limfocītu skaits atjaunojas līdz LLN (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Infekcijas, tai skaitā PML un oportūnistiskas infekcijas

Saistībā ar dimetilfumarāta lietošanu ir ziņots par inficēšanās gadījumiem ar Džona Kaningema vīrusu (JCV), kas izraisa progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML) (skatīt 4.4. apakšpunktu). PML var būt letāla vai izraisīt smagu invaliditāti. Vienā no klīniskajiem pētījumiem vienam pacientam, kuram ilgstoši bija smaga limfopēnija (3,5 gadu periodā limfocītu skaits pārsvarā bija $< 0,5 \times 10^9/l$) un kurš lietoja dimetilfumarātu, attīstījās PML ar letālu iznākumu. Pēcregistrācijas periodā PML tika konstatēta arī vidēji smagas un vieglas limfopēnijas gadījumā ($> 0,5 \times 10^9/l$ līdz $< LLN$ pēc vietējās laboratorijas noteiktā atsauces diapazona).

Vairākos PML gadījumos, PML diagnosticēšanas laikā nosakot T šūnu apakškopas, tika konstatēts, ka CD8+ T šūnu skaits samazinājies līdz $< 0,1 \times 10^9/l$, savukārt CD4+ T šūnu skaita samazināšanās bija dažāda (robežās no $< 0,05$ līdz $0,5 \times 10^9/l$) un precīzāk korelēja ar limfopēnijas vispārējo smaguma pakāpi (no $< 0,5 \times 10^9/l$ līdz $< LLN$). Attiecīgi šiem pacientiem bija paaugstinājusies CD4+/CD8+ attiecība.

Ilgstoša vidēji smaga vai smaga limfopēnija, visticamāk, paaugstina PML risku dimetilfumarāta lietošanas gadījumā, tomēr PML radās arī pacientiem ar vieglu limfopēniju. Turklāt pēcregistrācijas periodā vairums PML gadījumu radās > 50 gadus veciem pacientiem.

Saistībā ar dimetilfumarāta lietošanu ir saņemti ziņojumi par *herpes zoster* infekciju. Pašlaik notiekošā ilgstošā pētījuma pagarinājumā, kurā ar dimetilfumarātu ārstē 1736 MS pacientus, aptuveni 5 % pacientu radās viens vai vairāki *herpes zoster* infekcijas notikumi, kuri vairumā gadījumu bija viegli vai vidēji smagi. Vairumam pētāmo personu, tai skaitā tām, kurām bija smaga *herpes zoster* infekcija, limfocītu skaits pārsniedza normas apakšējo robežu. Vairumam pētāmo personu, kurām tā brīža limfocītu skaits bija mazāks par LLN, limfopēnija tika novērtēta kā vidēji smaga vai smaga. Pēcregistrācijas periodā vairums *herpes zoster* infekcijas gadījumu nebija smagi, un tie tika izārstēti. Pēc zāļu reģistrācijas iegūti ierobežoti dati par absolūto limfocītu skaitu (ALS) pacientiem ar *herpes zoster* infekciju. Taču ziņojumos ir norādīts, ka vairumam pacientu bija vidēji smaga (no $\geq 0,5 \times 10^9/l$ līdz $< 0,8 \times 10^9/l$) vai smaga (no $< 0,5 \times 10^9/l$ līdz $0,2 \times 10^9/l$) limfopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratoriskās novirzes

Ar placebo kontrolētos pētījumos ketonvielu līmenis urīnā (1+ vai augstāks) ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem konstatēts biežāk (45 %) nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (10 %). Klīniskajos pētījumos nevēlamas klīniskās sekas nekonstatēja.

Ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, 1,25-dihidroksivitamīna D līmenis pazeminājās (procentuālā samazinājuma mediāna pēc diviem gadiem, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija attiecīgi 25 % un 15 %), bet parathormona (PTH) līmenis ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, paaugstinājās (procentuālā pieauguma mediāna pēc diviem gadiem, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija attiecīgi 29 % un 15 %). Abu parametru vidējās vērtības saglabājās normas diapazonā.

Pārejoša eozinofilo leikocītu vidējā skaita palielināšanās tika konstatēta pirmajos 2 terapijas mēnešos.

Pediātriskā populācija

96 nedēļu ilgā, atklātā, randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā pediātriskiem pacientiem ar RRMS vecumā no 10 līdz mazāk par 18 gadiem (120 mg divas reizes dienā 7 dienas, pēc tam 240 mg divas reizes dienā turpmākajā ārstēšanas kursā; pētījuma populācija, $n = 78$) drošuma profils pediātriskiem pacientiem bija līdzīgs tam, ko iepriekš novēroja pieaugušiem pacientiem.

Pediātrisko pacientu klīniskā pētījuma dizains atšķīrās no pieaugušo ar placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem. Tāpēc nevar izslēgt to, ka klīniskā pētījuma dizains ir iemesls nevēlamo blakusparādību skaitliskajām atšķirībām starp pediātrisko un pieaugušo populācijām.

Tālāk norādītās nevēlamās blakusparādības, par kuriem biežāk ziņoja ($\geq 10\%$) pediatriiskajā populācijā nekā pieaugušo populācijā:

- par galvassāpēm ziņoja 28 % pacientu, kuri saņēma dimetilfumarātu, salīdzinot ar 36 % pacientu, kas saņēma bēta-1a interferonu;
- par kuņģa-zarnu trakta traucējumiem ziņoja 74 % pacientu, kuri saņēma dimetilfumarātu, salīdzinot ar 31 % pacientu, kuri saņēma bēta-1a interferonu. Starp tiem, par sāpēm vēderā un vemšanu visbiežāk ziņoja dimetilfumarāta grupā;
- par elpošanas sistēmas traucējumiem, krūšu kurvja un videnes slimībām ziņoja 32 % pacientu, kuri saņēma dimetilfumarātu, salīdzinot ar 11 % pacientu, kuri saņēma bēta-1a interferonu. Starp tiem saistībā ar dimetilfumarātu visbiežāk ziņoja par mutes un rīkles sāpēm un klepu;
- par dismenoreju ziņoja 17 % pacientu, kuri saņēma dimetilfumarātu, salīdzinot ar 7 % pacientu, kas saņēma bēta-1a interferonu.

Nelielā, 24 nedēļu ilgā, atklātā, nekontrolētā pētījumā pediatriiskiem pacientiem ar RRMS vecumā no 13 līdz 17 gadiem (120 mg divas reizes dienā 7 dienas, pēc tam 240 mg divas reizes dienā turpmākajā ārstēšanas kursā; drošuma populācija, $n = 22$), kam sekoja 96 nedēļu ilgs pētījuma pagarinājums (240 mg divas reizes dienā; drošuma populācija $n = 20$), drošuma profils pediatriiskiem pacientiem bija līdzīgs tam, ko novēroja pieaugušiem pacientiem.

Pieejamie dati par lietošanu bērniem vecumā no 10 līdz 12 gadiem ir ierobežoti. Dimetilfumarāta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kuri ir jaunāki par 10 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir ziņots par dimetilfumarāta pārdozēšanas gadījumiem. Šajos gadījumos aprakstītie simptomi atbilda dimetilfumarāta zināmajām nevēlajām blakusparādībām. Zināmas terapeitiskas iejaukšanās, lai veicinātu dimetilfumarāta elimināciju, nav. Tāpat nav arī zināma antidota. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams uzsākt simptomātisku atbalstošu terapiju atbilstoši klīniskām indikācijām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, citi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AX07

Darbības mehānisms

Dimetilfumarāta terapeitiskās iedarbības mehānisms multiplās sklerozes gadījumā nav pilnībā izprasts. Preklīniskie pētījumi liecina, ka dimetilfumarāta farmakodinamiskās atbildes reakcijas izraisa galvenokārt nukleāram faktoram (eritroīdatvasinātā-2) līdzīgā 2. (Nrf2) transkripcijas ceļa aktivizācija. Pierādīts, ka dimetilfumarāts pacientiem aktivizē no Nrf2 atkarīgos antioksidantu ģēnus (piemēram, NAD(P)H dehidrogenāzi, hinonu 1 un [NQO1]).

Farmakodinamiskā iedarbība

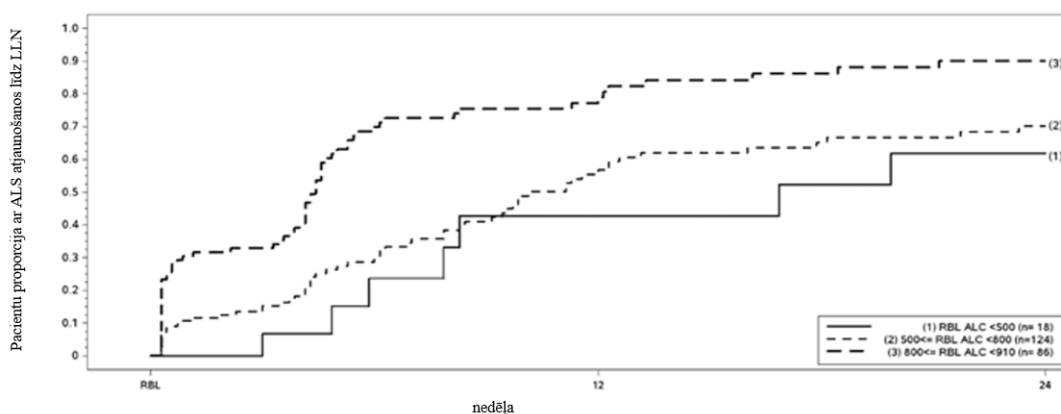
Ietekme uz imūnsistēmu

Preklīniskajos un klīniskajos pētījumos tika pierādītas dimetilfumarāta pretiekaisuma un

imūnmodulējošas īpašības. Dimetilfumarāts un monometilfumarāts — galvenais dimetilfumarāta metabolīts — nozīmīgi mazināja imūnās sistēmas šūnu aktivizāciju un turpmāku iekaisumu veicinošu citokīnu atbrīvošanos, reaģējot uz iekaisuma stimuliem preklīniskos modeļos. Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar psoriāzi, dimetilfumarāts ietekmēja arī limfocītu fenotipus, nomācot iekaisumu veicinošos citokīnu profilus (TH1, TH17) un izraisot pretiekaisuma citokīnu profilu (TH2) produkciju. Tika pierādīta dimetilfumarāta terapeitiskā iedarbība iekaisuma un neuroiekaisuma izraisīta bojājuma modeļos. III fāzes pētījumos MS pacientiem (DEFINE, CONFIRM un ENDORSE), veicot ārstēšanu ar dimetilfumarātu, pirmā gada laikā vidējais limfocītu skaits samazinājās vidēji par aptuveni 30 % no sākotnējā skaita, pēc tam sasniedzot platu. Šajos pētījumos pacienti, kuri pārtrauca dimetilfumarāta terapiju ar limfocītu skaitu, kas mazāks par normas apakšējo robežu (LLN, 910 šūnas/mm³), tika novēroti, lai noteiktu, vai limfocītu skaits atjaunojas līdz LLN.

1. attēlā ir parādīts aprēķinātais pacientu īpatsvars, kas sasniedzis LLN (pēc Kaplana-Meijera metodes) bez ilgstošas smagas limfopēnijas. Atlabšanas sākumstāvoklis (*recovery baseline*, RBL) bija definēts kā pēdējais ALS ārstēšanas laikā pirms dimetilfumarāta pārtraukšanas. Aprēķinātais pacientu īpatsvars, kurš atveseļojās līdz LLN ($ALS \geq 0,9 \times 10^9/l$) 12. un 24. nedēļā un kuram RBL brīdī bija viegla, vidēji smaga vai smaga limfopēnija, ir parādīts 1. tabulā, 2. tabulā un 3. tabulā ar 95 % ticamības intervālu katram punkta novērtējumam. Dzīvildzes funkcijas Kaplana-Meijera vērtējuma standartklūda ir aprēķināta, izmantojot Grīnvuda (*Greenwood*) formulu.

1. attēls. Kaplana-Meijera metode; pacientu īpatsvars ar ALS atjaunošanos līdz LLN (≥ 910 šūnas/mm³) no atlabšanas sākumstāvokļa (RBL)



Riskam pakļauto pacientu skaits

RBL: ALS < 500 šūnas/mm ³	18
RBL: ALS no ≥ 500 līdz < 800 šūnām/mm ³	124
RBL: ALS no ≥ 800 līdz < 910 šūnām/mm ³	86

nedēļa

12

24

1. tabula. Kaplana-Meijera metode; aprēķinātais pacientu īpatsvars, kurš sasniedzis LLN un kuram atlabšanas sākumstāvoklī (RBL) bija viegla limfopēnija, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju

Riskam pakļauto pacientu skaits ar vieglu limfopēniju ^a	Sākumstāvoklis N=86	12. nedēļa N=12	24. nedēļa N=4
LLN sasniegušais īpatsvars (95 % TI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pacienti ar ALS < 910 un ≥ 800 šūnas/mm³ RBL brīdī, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju.

2. tabula. Kaplana-Meijera metode; aprēķinātais pacientu īpatsvars, kurš sasniedzis LLN un kuram atlabšanas sākumstāvoklī (RBL) bija vidēji smaga limfopēnija, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju

Riskam pakļauto pacientu skaits ar vidēji smagu limfopēniju ^a	Sākumstāvoklis N=124	12. nedēļa N=33	24. nedēļa N=17
LLN sasniegušais īpatsvars (95 % TI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pacienti ar ALS < 800 un ≥ 500 šūnas/mm³ RBL brīdī, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju.

3. tabula. Kaplana-Meijera metode; aprēķinātais pacientu īpatsvars, kurš sasniedzis LLN un kuram atlabšanas sākumstāvoklī (RBL) bija smaga limfopēnija, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju

Riskam pakļauto pacientu skaits ar smagu limfopēniju ^a	Sākumstāvoklis N=18	12. nedēļa N=6	24. nedēļa N=4
LLN sasniegušais īpatsvars (95 % TI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pacienti ar ALS < 500 šūnas/mm³ RBL brīdī, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Veikti divi divus gadus ilgi randomizēti dubultmaskēti ar placebo kontrolēti pētījumi (DEFINE ar 1234 pacientiem un CONFIRM ar 1417 pacientiem) pacientiem ar recidivējošu-remitējošu multiplo sklerozi (RRMS). Šajos pētījumos nebija iekļauti pacienti ar progresējošām MS formām.

Efektivitāti (skatīt tālāk esošo tabulu) un drošumu pierādīja attiecībā uz pacientiem, kuriem izvērstās invaliditātes statusa skalas (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) vērtējums bija robežās no 0 līdz 5 (ieskaitot) un kurām bija bijis vismaz viens recidīvs gada laikā pirms randomizācijas vai kuriem sešu nedēļu laikā pirms randomizācijas galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklēšanā (MRI) konstatēts vismaz viens gadolīniju uzkrājums (Gd+) bojājums. Pētījumā CONFIRM izmantoja vērtētājam maskētu (t.i., dati ir maskēti pētījuma ārstam/pētniekam, kurš vērtē atbildes reakciju uz pētījuma terapiju) atsauces salīdzināšanas līdzekli — glatiramēra acetātu.

Pētījumā DEFINE pacientiem bija šādi mediānie sākotnējie raksturlielumi: vecums — 39 gadi, slimības ilgums — 7,0 gadi, EDSS vērtējums — 2,0. Turklāt 16 % pacientu EDSS vērtējums bija > 3,5, 28 % pacientu bija ≥ 2 recidīvi iepriekšējā gadā un 42 % pacientu iepriekš bija saņēmuši citu apstiprinātu MS terapiju. Grupā, kurā tika veikti magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējumi, 36 % pacientu, kuri iesaistījās pētījumā, bija Gd+ bojājumi sākumstadijā (vidējā Gd+ bojājumu vērtība 1,4).

Pētījumā CONFIRM bija šādi mediānie sākotnējie raksturlielumi: vecums — 37 gadi, slimības ilgums — 6,0 gadi, EDSS vērtējums — 2,5. Turklāt 17 % pacientu EDSS vērtējums bija > 3,5, 32 % pacientu bija ≥ 2 recidīvi iepriekšējā gadā un 30 % pacientu saņēma citu apstiprinātu MS terapiju. Grupā, kurā tika veikti magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējumi, 45 % pacientu, kuri iesaistījās pētījumā, bija Gd+ bojājumi sākumstadijā (vidējā Gd+ bojājumu vērtība 2,4).

Salīdzinot ar placebo, ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem konstatēja klīniski nozīmīgu un statistiski ticamu šādu rādītāju samazinājumu: primārā mērķa kritērijs pētījumā DEFINE, pacientu daļa ar recidīvu pēc diviem gadiem, un primārā mērķa kritērijs pētījumā CONFIRM, ikgadējais recidīvu biežums (*annual relapse rate*, ARR) pēc diviem gadiem.

ARR glatiramēra acetātam un placebo pētījumā CONFIRM bija attiecīgi 0,286 un 0,401, kas atbilst samazinājumam par 29 % (p=0,013), kurš atbilst apstiprinātajai parakstīšanas informācijai.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	240 mg dimetilfumarāta	Placebo	240 mg dimetilfumarāta	Glatiramēr a acetāts
Klīniskie mērķa kritēriji^a					
Pacientu skaits	408	410	363	359	350
Ikgadējais recidīvu biežums	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Riska attiecība (95 % TI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Pētāmo personu daļa, kam radies recidīvs	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riska attiecība (95 % TI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Pētāmo personu daļa, kam 12 nedēļu laikā apstiprināta invaliditātes progresēšana	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Riska attiecība (95 % TI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Pētāmo personu daļa, kam 24 nedēļu laikā apstiprināta invaliditātes progresēšana	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Riska attiecība (95 % TI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRI mērķa kritēriji^b					
Pacientu skaits	165	152	144	147	161
Vidējais (mediānais) jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 bojājumu skaits divu gadu laikā	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Bojājuma vidējā attiecība (95 % TI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Vidējais (mediānais) Gd bojājumu skaits pēc 2 gadiem	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Izredžu attiecība (95% TI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Vidējais (mediānais) jaunu T1 hipointensīvu bojājumu skaits 2 gadu laikā	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Bojājuma vidējā attiecība (95 % TI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^a Visas klīnisko mērķa kritēriju analīzes veiktas ārstēšanai paredzētām pacientu grupām; ^b MRI analīzei izmantota MRI grupa

* P vērtība < 0,05; ** P vērtība < 0,01; *** P vērtība < 0,0001; # nav statistiskas ticamības

Atklātā, nekontrolētā 8 gadus ilgā pētījuma pagarinājumā (ENDORSE) iekļāva 1736 piemērotus RRMS pacientus no pivotālajiem pētījumiem (DEFINE un CONFIRM). Pētījuma primārais mērķis

bija novērtēt dimetilfumarāta ilgtermiņa drošumu pacientiem ar RRMS. No 1736 pacientiem aptuveni puse (909, 52 %) tika ārstēti 6 gadus vai ilgāk. 501 pacients nepārtraukti saņēma dimetilfumarātu 240 mg divas reizes dienā visos 3 pētījumos, un 249 pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši placebo pētījumos DEFINE un CONFIRM, pētījumā ENDORSE saņēma zāles 240 mg divas reizes dienā. Pacientiem, kuri nepārtraukti saņēma zāles divas reizes dienā, ārstēšana ilga līdz 12 gadiem.

Pētījuma ENDORSE laikā vairāk nekā pusei pacientu, kuri saņēma dimetilfumarātu 240 mg divas reizes dienā, nebija recidīva. Pacientiem, kuri nepārtraukti saņēma zāles divas reizes dienā visos 3 pētījumos, koriģētais ARR pētījumos DEFINE un CONFIRM bija 0,187 (95 % TI: 0,156; 0,224) un pētījumā ENDORSE — 0,141 (95 % TI: 0,119; 0,167). Pacientiem, kuri iepriekš saņēma placebo, koriģētais ARR samazinājās no 0,330 (95 % TI: 0,266; 0,408) pētījumos DEFINE un CONFIRM līdz 0,149 (95 % TI: 0,116; 0,190) pētījumā ENDORSE.

Pētījumā ENDORSE lielākajai daļai pacientu (> 75 %) nebija apstiprināta invaliditātes progresēšana (ko mērija kā 6 mēnešu noturīgu invaliditātes progresēšanu). Trīs pētījumu apkopotie rezultāti parādīja, ka ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem bija stabils un zems apstiprinātas invaliditātes progresēšanas rādītājs ar nelielu vidējo EDSS vērtējuma pieaugumu pētījumā ENDORSE. MRI novērtējumi (līdz 6. gadam, ietverot 752 pacientus, kuri iepriekš bija iekļauti MRI pētījumā DEFINE un CONFIRM kohortā) parādīja, ka lielākajai daļai pacientu (aptuveni 90 %) nebija gadolīniju uzkrājošu bojājumu. Sešu gadu laikā ikgadējais koriģētais jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 un jaunu T1 bojājumu vidējais skaits saglabājās zems.

Iedarbība pacientiem ar augstu slimības aktivitāti:

Pētījumos DEFINE un CONFIRM pacientu ar augstu slimības aktivitāti apakšgrupā tika novērota konsekventa terapijas ietekme uz recidīviem, tomēr ietekme uz ilgspējīgu invaliditātes progresēšanu laika posmā līdz 3 mēnešiem netika skaidri noteikta. Atkarībā no pētījuma uzbūves augsta slimības aktivitāte tika noteikta pēc šādiem kritērijiem:

- pacienti ar diviem vai vairākiem recidīviem viena gada laikā un vienu vai vairākiem magnētiskajā rezonansē (MR) noteiktiem Gd pastiprinošiem bojājumiem smadzenēs (n=42 pētījumā DEFINE; n=51 pētījumā CONFIRM) vai
- pacienti, kuriem nav radusies atbildes reakcija uz pilnu vai adekvātu interferona bēta terapijas kursu (vismaz vienu gadu ilgā terapijā), kuriem ir bijis vismaz viens recidīvs iepriekšējā gada terapijas laikā un kraniālā magnētiskajā rezonansē (MR) noteikti vismaz 9 T2 hiperintensitātes bojājumi vai viens Gd pastiprinošs bojājums, vai pacienti ar neizmainītu vai pieaugošu recidīvu biežuma ātrumu iepriekšējā gada laikā, salīdzinot ar iepriekšējiem diviem gadiem (n=177 pētījumā DEFINE; n=141 pētījumā CONFIRM).

Pediātriskā populācija

Dimetilfumarāta drošums un efektivitāte pediātriskiem pacientiem ar RRMS tika novērtēta randomizētā, atklātā, aktīvi kontrolētā (bēta-1a interferons), paralēlu grupu pētījumā pacientiem ar RRMS vecumā no 10 līdz mazāk par 18 gadiem. Simtu piecdesmit pacienti tika randomizēti dimetilfumarāta (240 mg divas reizes dienā perorāli) vai bēta-1a interferona (30 µg vienu reizi nedēļā *i.m.*) lietošanai 96 nedēļas ilgi. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem nebija jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 hiperintensīvu bojājumu smadzeņu MRI skenējumos 96. nedēļā. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 hiperintensīvu bojājumu skaits smadzeņu MRI skenējumos 96. nedēļā. Ir sniegta aprakstošā statistiska, jo primārā mērķa kritērijam iepriekš netika izvirzīta apstiprinošā hipotēze.

Pacientu īpatsvars ārstēšanai paredzētā (*intent-to-treat, ITT*) populācijā bez jauniem vai pirmreizēji pieaugošu T2 bojājumiem MRI skenējumos 96. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija 12,8 % dimetilfumarāta grupā un 2,8 % bēta-1a interferona grupā. Vidējais jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 bojājumu skaits 96. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli un pielāgojot pēc T2 bojājumu skaita sākumstāvoklī un vecuma (ITT populācijā, neiekļaujot pacientus bez MRI skenējumiem), bija 12,4 dimetilfumarāta grupā un 32,6 bēta-1a interferona grupā.

Klīniskā recidīva varbūtība 96 nedēļu ilgā atklātā pētījuma beigās bija 34 % dimetilfumarāta grupā un 48 % bēta-1a interferona grupā.

Drošuma profils pediatriem pacientiem (vecumā no 13 līdz mazāk par 18 gadiem), kuri saņēma dimetilfumarātu, kvalitatīvi atbilda tam, ko iepriekš novēroja pieaugušiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Perorāli lietots dimetilfumarāts tiek pakļauts straujai presistēmiskai hidrolīzei esterāžu ietekmē un tiek pārveidots par tā primāro metabolītu, monometilfumarātu, kas arī ir aktīvs. Pēc dimetilfumarāta perorālas lietošanas dimetilfumarātu plazmā kvantitatīvi noteikt nav iespējams. Tādēļ visas ar dimetilfumarātu saistītās farmakokinētikas analīzes veica, ņemot vērā monometilfumarāta koncentrāciju plazmā. Farmakokinētikas datus ieguva pētāmām personām ar multiplo sklerozi un veselīgiem brīvprātīgajiem.

Uzsūkšanās

Monometilfumarāta T_{max} ir 2–2,5 stundas. Dimetilfumarāta zarnās šķīstošās cietās kapsulas satur minitabletes, kas ir aizsargātas ar zarnās šķīstošu apvalku, tādēļ uzsūkšanās sākas tikai pēc to izkļūšanas no kuņģa (parasti tas notiek ātrāk nekā pēc stundas). Lietojot 240 mg divas reizes dienā kopā ar uzturu, pētāmām personām ar multiplo sklerozi maksimālās koncentrācijas mediāna (C_{max}) bija 1,72 mg/l un kopējā zemlīknes laukuma (AUC – *area under the curve*) iedarbība bija 8,02 h.mg/l. Kopumā C_{max} un AUC pētītajā devu diapazonā (120–360 mg) palielinājās aptuveni proporcionāli devai. Pētāmām personām ar multiplo sklerozi divas 240 mg devas lietoja ar četru stundu starplaiku trīs reizes dienā lietojamās dozēšanas shēmas ietvaros. Tas izraisīja minimālu iedarbības akumulēšanos, izraisot C_{max} mediānas palielināšanos par 12 %, salīdzinot ar zāļu lietošanu divas reizes dienā (1,72 mg/l lietojot divas reizes dienā salīdzinājumā ar 1,93 mg/l, lietojot trīs reizes dienā), bez ietekmes uz drošumu.

Uzturs nerada klīniski nozīmīgu ietekmi uz dimetilfumarāta iedarbību. Taču dimetilfumarātu jālieto kopā ar uzturu, lai uzlabotu panesamību attiecībā uz pietvīkumu vai kuņģa-zarnu trakta blakusparādībām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Šķīstamais izklijes tilpums pēc 240 mg dimetilfumarāta perorālas lietošanas ir robežās no 60 līdz 90 l. Monometilfumarāts saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, parasti robežās no 27 % līdz 40 %.

Biotransformācija

Cilvēkiem dimetilfumarāts plaši metabolizējas, un mazāk nekā 0,1 % devas izdalās nemainīta dimetilfumarāta veidā urīnā. To sākotnēji pirms nokļūšanas sistēmiskā asinsritē metabolizē esterāzes, kas lielā daudzumā atrodamas kuņģa-zarnu traktā, asinīs un audos. Turpmāk metabolisms notiek trikarboksilskābes ciklā, neiesaistoties citohroma P450 (CYP) sistēmai. Vienreizējas ^{14}C -dimetilfumarāta 240 mg devas pētījumā kā galveno metabolītu cilvēka plazmā konstatēja glikozi. Citi asinsritē konstatējamie metabolīti bija fumārskābe, citronskābe un monometilfumarāts. Fumārskābes metabolisms notiek trikarboksilskābes ciklā, un galvenais eliminācijas ceļš ir CO_2 izelpošana.

Eliminācija

CO_2 izelpošana ir galvenais dimetilfumarāta eliminācijas ceļš — šādi izdalās 60 % devas. Eliminācija caur nierēm un ar izkārnījumiem ir sekundārie eliminācijas ceļi — šādi izdalās attiecīgi 15,5 % un 0,9 % devas.

Monometilfumarāta terminālais pusperiods ir īss (aptuveni 1 stunda), un lielākajai daļai cilvēku pēc 24 stundām monometilfumarāts asinsritē nav sastopams. Pamatsavienojuma vai monometilfumarāta uzkrāšanās pēc vairāku dimetilfumarāta devu lietošanas terapeitiskās shēmas ietvaros nenotiek.

Linearitāte

Dimetilfumarāta iedarbība palielinās aptuveni no devas atkarīgā veidā, lietojot vienu un vairākas devas pētītajā 120–360 mg devu diapazonā.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Pamatojoties uz variāciju analīzes (ANOVA) rezultātiem, ķermeņa masa ir galvenā iedarbības kovariante (pēc C_{max} un AUC) pētāmām personām ar RRMS, bet tā neietekmēja klīniskajos pētījumos novērtētos drošuma un efektivitātes rādītājus.

Dzimums un vecums neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz dimetilfumarāta farmakokinētiku. Farmakokinētika 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav pētīta.

Pediatriskā populācija

240 mg dimetilfumarāta, lietojot divas reizes dienā, farmakokinētikas profils tika novērtēts nelielā atklātā nekontrolētā pētījumā pacientiem ar RRMS vecumā no 13 līdz 17 gadiem (n=21). Dimetilfumarāta farmakokinētika šiem pusaudžu vecuma pacientiem bija tāda pati, kāda iepriekš novērota pieaugušiem pacientiem (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; $AUC_{0-12st.}$: $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, kas atbilst kopējam dienas AUC 7,24 h.mg/l).

Nieru darbības traucējumi

Tā kā nieres ir sekundārais dimetilfumarāta eliminācijas ceļš, pa kuru eliminējas mazāk nekā 16 % lietotās devas, farmakokinētikas novērtēšana cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikta.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā dimetilfumarātu un monometilfumarātu metabolizē esterāzes, neiesaistoties CYP450 sistēmai, farmakokinētikas novērtēšana cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tālāk toksikoloģijas un reproduktīvās toksicitātes apakšpunktos aprakstītās nevēlamās blakusparādības nenovēroja klīniskajos pētījumos, bet konstatēja dzīvniekiem, kuriem iedarbības līmenis bija līdzīgs klīniskās iedarbības līmenim.

Mutaģenēze

Dimetilfumarāta un monometilfumarāta rezultāti vairākās *in vitro* pārbaudēs (Eimsa tests, hromosomu aberācijas zīdītāju šūnās) bija negatīvi. Dimetilfumarāta rezultāts *in vivo* kodoliņu testā žurkām bija negatīvs.

Kancerogēnēze

Dimetilfumarāta kancerogenitātes pētījumus veica līdz diviem gadiem ilgi pelēm un žurkām. Dimetilfumarātu lietoja iekšķīgi pa 25, 75, 200 un 400 mg/kg dienā pelēm un pa 25, 50, 100 un 150 mg/kg dienā žurkām.

Pelēm nieru kanāliņu karcinomu sastopamība bija palielināta, lietojot zāles 75 mg/kg dienā, esot līdzvērtīgai iedarbībai (AUC) kā pēc cilvēkam ieteicamās devas lietošanas. Žurkām nieru kanāliņu karcinomu un sēklinieku Leidiga šūnu adenomu sastopamība bija palielināta, lietojot zāles 100 mg/kg dienā, esot aptuveni 2 reizes lielākai iedarbībai nekā pēc cilvēkam ieteicamās devas lietošanas. Šo atراžu klīniskā nozīme attiecībā uz cilvēku nav zināma.

Plakanšūnu papilomas un karcinomas sastopamība nedziedzeru kuņģī (priekškuņģī) pelēm bija palielināta, esot līdzīgai iedarbībai kā pēc cilvēkam ieteicamās devas lietošanas, un žurkām, esot mazākai iedarbībai nekā pēc cilvēkam ieteicamās devas lietošanas (pamatojoties uz AUC radītājiem). Cilvēkam nav grauzēju priekškuņģim atbilstoša orgāna.

Toksikoloģija

Neklīniskos pētījumus grauzējiem, trušiem un pērtiķiem veica, perorāli lietojot dimetilfumarāta suspensiju (dimetilfumarāts 0,8 % hidroksipropilmetilcelulozē). Ilgstošu pētījumu suņiem veica, perorāli lietojot dimetilfumarāta kapsulas.

Pēc dimetilfumarāta atkārtotas iekšķīgas lietošanas pelēm, žurkām, suņiem un pērtiķiem novēroja nieru pārmaiņas. Nieru kanāliņu epitēlija reģenerāciju, kas liecina par bojājumu, novēroja visām sugām. Nieru kanāliņu hiperplāziju novēroja žurkām, kurām zāles lietoja visu mūžu (divus gadus ilgā pētījumā). Suņiem, kuri 11 mēnešus katru dienu saņēma iekšķīgas dimetilfumarāta devas, kortikālai atrofijai aprēķinātā robeža tika novērota pie trīskārtējās ieteicamās devas, pamatojoties uz AUC. Pērtiķiem, kuri 12 mēnešus katru dienu saņēma iekšķīgas dimetilfumarāta devas, atsevišķu šūnu nekroze tika novērota pie divkārtējās ieteicamās devas, pamatojoties uz AUC. Intersticiāla fibroze un kortikāla atrofija tika novērota pie seškārtējās ieteicamās devas, pamatojoties uz AUC. Šo atražu klīniskā nozīme attiecībā uz cilvēku nav zināma.

Šajās pārbaudēs žurkām un suņiem novēroja sēklas vadu epitēlija deģenerāciju. Šīs atrades konstatēja, lietojot žurkām aptuveni tikpat lielu devu kā ieteicamā deva un suņiem 3 reizes lielāku devu par ieteicamo (pamatojoties uz AUC). Šo atražu klīniskā nozīme attiecībā uz cilvēku nav zināma.

Dati, kas tika iegūti 3 mēnešus ilgos vai ilgākos pētījumos pelēm un žurkām priekškuņģī, uzrādīja plakanšūnu epitēlija hiperplāziju un hiperkeratozi, iekaisumu un plakanšūnu papilomu un karcinomu. Cilvēkam nav peļu un žurku priekškuņģim atbilstoša orgāna.

Reproduktīvā toksicitāte

Dimetilfumarāta iekšķīga lietošana žurku tēviņiem pa 75, 250 un 375 mg/kg dienā pirms pārošanās un tās laikā neietekmēja tēviņu fertilitāti līdz lielākajai pārbaudītajai devai (vismaz divas reizes lielāka deva par ieteicamo, pamatojoties uz AUC). Dimetilfumarāta iekšķīga lietošana žurku mātītēm pa 25, 100 un 250 mg/kg dienā pirms pārošanās un tās laikā un šādas terapijas turpināšana līdz septītajai grūsnības dienai izraisīja 14 dienas ilgo pārošanās ciklu skaita samazināšanos un palielināja tādu dzīvnieku skaitu, kam ir pagarināts miera periods starp pārošanās cikliem, lietojot lielāko pārbaudīto devu (kas 11 reizes pārsniedz ieteikto devu, pamatojoties uz AUC). Taču šīs pārmaiņas neietekmēja fertilitāti vai dzīvi dzimušo augļu skaitu.

Pierādīts, ka dimetilfumarāts žurkām un trušiem šķērso placentāro barjeru un nokļūst augļa asinīs; koncentrācijas attiecība augļa un mātiņas plazmā ir attiecīgi 0,48–0,64 un 0,1. Nekonstatēja, ka kāda no dimetilfumarāta devām žurkām vai trušiem izraisītu anomālijas. Dimetilfumarāta iekšķīga lietošana pa 25, 100 un 250 mg/kg dienā grūsnām žurku mātītēm organoģenēzes laikā izraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz mātīti, lietojot četras reizes lielāku devu par ieteikto devu (pamatojoties uz AUC), un mazu augļa ķermeņa masu un aizkavētu pārkaulošanos (metatarsālos kaulos un pakaļkāju falangās), lietojot 11 reizes lielāku devu par ieteicamo (pamatojoties uz AUC). Mazāku augļa ķermeņa masu un aizkavētu pārkaulošanos uzskatīja par sekundāru reakciju, ko izraisa toksiska ietekme uz mātīti (samazināta ķermeņa masa un barības patēriņš).

Dimetilfumarāta iekšķīga lietošana pa 25, 75 un 150 mg/kg dienā grūsnām trušu mātītēm organoģenēzes laikā neietekmēja embrija-augļa attīstību un izraisīja mātiņas ķermeņa masas samazināšanos, lietojot septiņas reizes lielāku devu par ieteicamo, un abortu biežums palielinājās, lietojot 16 reizes lielāku devu par ieteicamo (pamatojoties uz AUC).

Dimetilfumarāta iekšķīga lietošana pa 25, 100 un 250 mg/kg dienā žurkām grūsnības un laktācijas periodā izraisīja ķermeņa masas samazināšanos F1 pēcnācējiem un dzimumnobrieduma aizkavēšanos

F1 tēviņiem, lietojot 11 reizes lielāku devu par ieteicamo (pamatojoties uz AUC). Ietekmi uz fertilitāti F1 pēcnācējiem nekonstatēja. Uzskatīja, ka ķermeņa masas samazināšanos pēcnācējiem izraisa toksiskā ietekme uz māti.

Divos toksicitātes pētījumos ar juvenilām žurkām, kas saņēma iekšķīgi ikdienu lietoja dimetilfumarāta devu no 28. dienas pēc dzimšanas (*postnatal day*, PND) līdz 90. – 93. PND (pielīdzināmas aptuveni 3 un vairāk gadiem cilvēkiem), atklāja līdzīgu mērķa orgānu toksicitāti nierēs un priekškuņģī, kādu novēroja pieaugušiem dzīvniekiem. Pirmajā pētījumā dimetilfumarāts neietekmēja attīstību, neiroloģisko uzvedību vai tēviņu un mātišu fertilitāti līdz augstākajai devai 140 mg/kg dienā (aptuveni 4,6 reizes augstāka par cilvēkam ieteicamo devu, pamatojoties uz ierobežotiem AUC datiem pediatrikajiem pacientiem). Tāpat otrajā pētījumā juveniliem žurku tēviņiem netika novērota iedarbība uz tēviņu reproduktīvajiem un gremošanas sistēmas palīgorgāniem līdz pat augstākajai dimetilfumarāta devai 375 mg/kg dienā (kas aptuveni 15 reizes pārsniedz paredzamo AUC, ja lieto ieteicamo pediatriko devu). Tomēr juveniliem žurku tēviņiem novēroja samazinātu augšstilba kaula un mugurkaula jostas daļas skriemeļu minerālvielu saturu un kaulu blīvumu. Kaulu densitometriskās izmaiņas novēroja juvenilām žurkām pēc diroksimelfumarāta, kas ir cits fumārskābes esteris un *in vivo* metabolizējas līdz tam pašam aktīvajam metabolītam monometilfumarātam, perorālas lietošanas. Deva, kas nerada densitometriski novērojamu iedarbību (*no observed adverse effect level*, NOAEL) juvenilām žurkām, aptuveni 1,5 reizes pārsniedz paredzamo AUC, ja lieto ieteicamo pediatriko devu. Ir iespējams, ka iedarbība uz kauliem izraisa pazeminātu ķermeņa masu, tomēr nevar izslēgt tiešu ietekmi. Atradēm par iedarbību uz kauliem ir ierobežota nozīme attiecībā uz pieaugušiem pacientiem. To nozīme attiecībā uz pediatrikiem pacientiem nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs (minitabletes ar zarnās šķīstošu apvalku)

Silicifēta mikrokristāliskā celuloze
Talks
Kroskarmelozes nātrija sāls
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts
Metakrilskābes-metilmetakrilāta kopolimērs (1:1)
Trietilcitrāts
Metakrilskābes – metilmetakrilāta kopolimērs (1:1)
Metakrilskābes – etilakrilāta kopolimēra (1:1) 30 % dispersija

Kapsulas apvalks

Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Briljantzilais FCF (E133)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Kapsulas apdruka (melnā tinte)

Šellaks (E904)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Kālija hidroksīds (E525)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

120 mg kapsulas: 14 kapsulas PVH/PE/PVDH-Al blisteriepakojumos.

240 mg kapsulas: 56 vai 168 kapsulas PVH/PE/PVDH-Al blisteriepakojumos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1711/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nīderlande

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dimethyl fumarate Accord 120 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

dimethylis fumaras

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 120 mg dimetilfumarāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Zarnās šķīstoša cietā kapsula

14 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Kapsula jānorij vesela.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1711/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dimethyl fumarate Accord 120 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PVH/PE/PVDH-AI BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dimethyl fumarate Accord 120 mg zarnās šķīstošās kapsulas

dimethylis fumaras

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dimethyl fumarate Accord 240 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

dimethylis fumaras

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 240 mg dimetilfumarāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Zarnās šķīstošā cietā kapsula

56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

168 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Kapsula jānorij vesela.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1711/002
EU/1/22/1711/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Dimethyl fumarate Accord 240 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PVH/PE/PVDH-AI BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dimethyl fumarate Accord 240 mg zarnās šķīstošās kapsulas

dimethylis fumaras

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Dimethyl fumarate Accord 120 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Dimethyl fumarate Accord 240 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
dimethylis fumaras

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Dimethyl fumarate Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dimethyl fumarate Accord lietošanas
3. Kā lietot Dimethyl fumarate Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dimethyl fumarate Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dimethyl fumarate Accord un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Dimethyl fumarate Accord

Dimethyl fumarate Accord ir zāles, kas satur aktīvo vielu **dimetilfumarātu**.

Kādam nolūkam Dimethyl fumarate Accord lieto

Dimethyl fumarate Accord lieto recidivējoši-remitējošas multiplās sklerozes (MS) ārstēšanai pacientiem sākot no 13 gadu vecuma un vecākiem.

MS ir ilgstoša slimība, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu (CNS), tostarp galvas smadzenes un muguras smadzenes. Recidivējoši-remitējošai multiplai sklerozei ir raksturīgas atkārtotas nervu sistēmas simptomu lēkmes (recidīvi). Simptomi katram pacientam var atšķirties, bet parasti tie iekļauj gaitas traucējumus, līdzsvara zudumu un redzes traucējumus (piemēram, neskaidra redze vai dubultošanās). Lēkmei pārejot, šie simptomi var pilnībā izzust, taču daži traucējumi var saglabāties.

Kā Dimethyl fumarate Accord darbojas

Dimethyl fumarate Accord iedarbības pamatā ir organisma aizsargsistēmas bojājumus izraisošās ietekmes pārtraukšana uz galvas un muguras smadzenēm. Tās var arī palīdzēt aizkavēt turpmāku MS gaitas pasliktināšanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Dimethyl fumarate Accord lietošanas

Nelietojiet Dimethyl fumarate Accord šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alerģija pret dimetilfumarātu** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- **Ja pastāv aizdomas, ka Jums ir reta galvas smadzeņu infekcija, ko sauc par progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju (PML), vai ja ir apstiprināts, ka Jums ir PML.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dimethyl fumarate Accord var ietekmēt **balto asins šūnu skaitu, nierēs un aknas**. Pirms Dimethyl fumarate Accord lietošanas uzsākšanas ārsts veiks asins analīzes, lai noteiktu balto asins šūnu skaitu Jūsu asinīs un to, vai nierēs un aknās darbojas pilnvērtīgi. Ārsts veiks šīs pārbaudes periodiski arī ārstēšanas laikā. Ja ārstēšanas laikā samazinās balto asins šūnu skaits, ārsts var apsvērt iespēju veikt papildu analizējošos pasākumus vai pārtraukt ārstēšanu.

Pirms Dimethyl fumarate Accord lietošanas **konsultējieties ar ārstu**, ja Jums ir:

- smaga **niere** slimība;
- smaga **aknu** slimība;
- **kuņģa** vai **zarnu** slimība;
- smaga **infekcija** (piemēram, pneimonija).

Saistībā ar Dimethyl fumarate Accord terapiju var rasties *herpes zoster* (jostas rozes) infekcija. Dažos gadījumos ir radušās smagas komplikācijas. Ja Jums ir aizdomas, ka Jums ir jebkādi jostas rozes simptomi, nekavējoties **informējiet par to ārstu**.

Ja Jums šķiet, ka MS simptomi pastiprinās (piemēram, rodas vājums vai redzes traucējumi) vai ja ievērojat jebkādu jaunu simptomu, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo šie simptomi var liecināt par retu galvas smadzeņu infekciju, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML). PML ir nopietna slimība, kas var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi.

Lietojot dimetilfumarātu saturošas zāles kombinācijā ar citiem fumārskābes esteriem, kurus izmanto psoriāzes ārstēšanai, ir ziņots par reti, bet smagiem nieru darbības traucējumiem (Fankoni sindroms). Ja ievērojat, ka Jums palielinās izvadītā urīna daudzums, ir spēcīgāka slāpju sajūta un dzerat šķidrumu vairāk nekā parasti, Jūsu muskuļi šķiet vājāki, Jums ir kaulu lūzumi vai sāpes, iespējami drīz konsultējieties ar ārstu, lai to var papildus izmeklēt.

Bērni un pusaudži

Iepriekš uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas arī uz bērniem. Dimethyl fumarate Accord var lietot bērniem un pusaudžiem no 13 gadu vecuma. Dati par lietošanu bērniem, kuri ir jaunāki par 10 gadiem, nav pieejami.

Citas zāles un Dimethyl fumarate Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, īpaši par:

- zālēm, kas satur **fumārskābes esterus** (fumarātus) un ko lieto psoriāzes ārstēšanai;
- **zālēm, kas ietekmē organisma imūnsistēmu**, tostarp par **citām zālēm, ko lieto MS ārstēšanai**, piemēram, fingolimodu, natalizumabu, teriflunomīdu, alemtuzumabu, okrelizumabu vai kladribīnu, vai dažām bieži izmantotām **pretvēža** terapijām (rituksimabu vai mitoksantronu);
- **zālēm, kas ietekmē nierēs, tostarp par dažām antibiotikām** (ko lieto infekciju ārstēšanai), **urīndzenošiem** (*diurētiskiem*) līdzekļiem, **noteikta veida pretsāpju līdzekļiem** (piemēram, ibuprofēnu un citiem līdzīgiem pretiekaisuma līdzekļiem, kā arī par zālēm, kas iegādātas bez ārsta receptes) un par **litiju** saturošām zālēm;
- vienlaicīga Dimethyl fumarate Accord un noteiktu **vakcīnu** (*dzīvo vakcīnu*) lietošana var palielināt infekciju risku, tāpēc to nav ieteicams darīt. Ārsts ieteiks, vai drīkst ievadīt cita veida vakcīnas (nedzīvās vakcīnas).

Dimethyl fumarate Accord kopā ar alkoholu

Vienu stundu pēc Dimethyl fumarate Accord lietošanas jāizvairās lietot vairāk nekā nelielu daudzumu (vairāk nekā 50 ml) stipro alkoholisko dzērienu (vairāk nekā 30 % alkohola tilpumā, piemēram, spirti), jo alkohols var mijiedarboties ar zālēm. Tas var radīt kuņģa iekaisumu (*gastrītu*), it īpaši tiem cilvēkiem, kam ir nosliece uz gastrītu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Nelietojiet Dimethyl fumarate Accord, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, izņemot gadījumus, kad šo jautājumu esat pārrunājusi ar ārstu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Dimethyl fumarate Accord aktīvā viela izdalās mātes pienā. Dimethyl fumarate Accord nedrīkst lietot, ja barojat bērnu ar krūti. Ārsts palīdzēs Jums pieņemt lēmumu, vai pārtraukt barot bērnu ar krūti vai pārtraukt lietot Dimethyl fumarate Accord. Lēmuma pieņemšana iekļauj barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un terapijas ieguvumu Jums izvērtēšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināma Dimethyl fumarate Accord ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nav sagaidāms, ka Dimethyl fumarate Accord ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Dimethyl fumarate Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Sākumdeva

120 mg divas reizes dienā.

Lietojiet šo sākumdevu pirmās septiņas dienas, pēc tam lietojiet parasto devu.

Parastā deva

240 mg divas reizes dienā.

Dimethyl fumarate Accord paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Katru kapsulu norijiet veselā veidā, uzdzerot nelielu ūdens. Nedaliet, nesaspiediet, nešķīdiniet, nesūkājiet un nekošļājiet kapsulu, jo tādejādi var palielināties dažu nevēlamu blakusparādību risks.

Lietojiet Dimethyl fumarate Accord kopā ar uzturu — tas var palīdzēt mazināt dažas no ļoti bieži sastopamām blakusparādībām (uzskaitītas 4. punktā).

Ja esat lietojis Dimethyl fumarate Accord vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz kapsulu, **nekavējoties konsultējieties ar ārstu**. Jums var rasties blakusparādības, kas līdzīgas turpmāk 4. punktā norādītajām blakusparādībām.

Ja esat aizmirsis lietot Dimethyl fumarate Accord

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto vai izlaisto devu.

Jūs varat lietot izlaisto devu, ja devu lietošanas starplaiks ir vismaz 4 stundas. Citādi nogaidiet līdz nākamās plānotās devas lietošanas laikam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Dimethyl fumarate Accord var samazināt limfocītu (balto asins šūnu veids) skaitu. Ja balto asins šūnu skaits ir mazs, var palielināties infekcijas risks, tai skaitā retas galvas smadzeņu infekcijas — progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) — risks. PML var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi. PML rodas pēc 1–5 ārstēšanas gadiem, tāpēc ārstam jāturpina uzraudzīt Jūsu balto asins šūnu skaits visā ārstēšanas laikā un Jums rūpīgi jāvēro, vai nerodas kādi iespējami PML simptomi, kā aprakstīts turpmāk. PML risks var būt augstāks, ja iepriekš esat lietojis zāles, kas traucē organisma imūnsistēmas darbību.

PML simptomi var būt līdzīgi recidivējošas multiplās sklerozes simptomiem. Simptomi var ietvert nepieredzētu vājumu vienā ķermeņa pusē vai iepriekš novērota vājuma pastiprināšanos, neveiklas kustības, redzes, domāšanas vai atmiņas traucējumus, apjukumu, personības izmaiņas vai runas un saziņas traucējumus, kas ilgst vairāk nekā dažas dienas. Tāpēc, ja Dimethyl fumarate Accord lietošanas laikā Jums šķiet, ka MS simptomi pastiprinās vai ja ievērojat jebkādu jaunu simptomu, ir ļoti svarīgi iespējami drīz konsultēties ar ārstu. Runājiet arī ar savu partneri vai aprūpētājiem un informējiet viņus par terapiju, ko saņemat. Var rasties simptomi, kurus Jūs pats varat nepamanīt.

→ **Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Smagas alerģiskas reakcijas

Smagu alerģisku reakciju biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem (nav zināmi).

Ļoti bieža blakusparādība ir sejas vai ķermeņa piesarkums (*pietvīkums*). Tomēr, ja pietvīkumu pavada sarkani izsitumi vai nātrene **un** Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- sejas, lūpu, mutes vai mēles pietūkums (*angioedēma*);
- sēkšana, apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums (*aizdusa, hipoksija*);
- reibonis vai samaņas zudums (*hipotensija*),

tad tas var liecināt par smagu alerģisku reakciju (*anafilaksi*).

→ **Pārtrauciet lietot Dimethyl fumarate Accord un nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Citas blakusparādības

Ļoti biežas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sejas vai ķermeņa piesarkums, siltuma, karstuma, dedzināšanas sajūta, nieze (*pietvīkums*);
- šķidri izkārnījumi (*caureja*);
- slikta dūša (*nelabums*);
- sāpes vēderā vai vēdergriezēs.

→ Iepriekš minētās blakusparādības var palīdzēt mazināt **zāļu lietošana kopā ar uzturu**.

Ļoti bieži Dimethyl fumarate Accord lietošanas laikā urīna analīzes uzrāda organismā dabīgi veidotu vielu, ko sauc par ketonvielām, klātbūtni.

Konsultējieties ar ārstu par to, kā ārstēt šīs blakusparādības. Ārsts var samazināt Jūsu lietoto devu. Nesamaziniet devu, izņemot gadījumus, kad to liek darīt ārsts.

Biežas (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zarnu gļotādas iekaisums (gastroenterīts);
- vemšana;
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts);
- kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi;
- dedzinoša sajūta;
- karstuma viļņi, karstuma sajūta;
- niezoša āda (nieze);
- izsitumi;
- rozā vai sarkani ādas plankumi (*eritēma*);
- matu izkrišana (alopēcija).

Blakusparādības, kuras var izpausties ar pārmaiņām asinīs vai urīna analīzēs:

- mazs balto asins šūnu skaits asinīs (*limfopēnija, leukopēnija*). Samazināts balto asins šūnu skaits var nozīmēt, ka Jūsu ķermenim ir mazinājusies spēja cīnīties ar infekcijām. Ja Jums rodas smaga infekcija (piemēram, pneimoniya), nekavējoties informējiet par to ārstu;
- olbaltumvielas (*albumīns*) urīnā;
- paaugstināts aknu enzīmu (*ALAT, AsAT*) līmenis asinīs.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas (*paaugstināta jutība*);
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- aknu iekaisums un aknu enzīmu (*ALAT vai AsAT kombinācijā ar bilirubīnu*) līmeņa paaugstināšanās;
- *Herpes zoster* (jostas roze) ar, piemēram, šādiem simptomiem: pūšļi, dedzināšanas sajūta, ādas nieze vai sāpes parasti vienā ķermeņa augšdaļas vai sejas pusē, un citi simptomi, piemēram, drudzis un vājums infekcijas agrīnās stadijās, kuriem seko nejutīgums, nieze vai sarkani plankumi ar stiprām sāpēm;
- iesnas (rinoreja).

Bērni (vecumā no 13 gadiem) un pusaudži

Iepriekš uzskaitītās blakusparādības attiecas arī uz bērniem un pusaudžiem.

Dažas blakusparādības tika biežāk ziņotas bērniem un pusaudžiem nekā pieaugušajiem, piemēram, galvassāpes, sāpes vēderā vai vēdera krampji, vemšana, sāpes kaklā, klepus un sāpīgas menstruācijas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dimethyl fumarate Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un katra blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dimethyl fumarate Accord satur

Aktīvā viela ir dimetilfumarāts.

Dimethyl fumarate Accord 120 mg: katra kapsula satur 120 mg dimetilfumarāta.

Dimethyl fumarate Accord 240 mg: katra kapsula satur 240 mg dimetilfumarāta.

- Citas sastāvdaļas ir

Kapsulas saturs (zarnās šķīstošas apvalkotas minitabletes): silicificēta mikrokristāliskā celuloze, talks, kroskarmelozes nātrija sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, metakrilskābes – metilmetakrilāta kopolimērs (1:1), trietilcitrāts, metakrilskābes – etilakrilāta kopolimēra (1:1) 30 % dispersija.

Kapsulas apvalks: želatīns, titāna dioksīds (E171), briljantzilais FCF (E133), melnais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Kapsulas apdruka (melnā tinte): šellaks (E904), melnais dzelzs oksīds (E172), kālija hidroksīds (E525).

Dimethyl fumarate Accord ārējais izskats un iepakojums

Dimethyl fumarate Accord 120 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas ir “0” izmēra (aptuveni 21,3 x 7,5 mm) cietās želatīna kapsulas ar zaļu vāciņu, baltu korpusu un melnu uzdruku “HR1” uz kapsulas korpusa, kas satur baltas vai gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliktas zarnās šķīstošas apvalkotas minitabletes, kas ir gludas no abām pusēm.

Dimethyl fumarate Accord 240 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas ir “0” izmēra (aptuveni 21,3 x 7,5 mm) cietās želatīna kapsulas ar zaļu vāciņu un korpusu un melnu uzdruku “HR2” uz kapsulas korpusa, kas satur baltas vai gandrīz baltas, apaļas, abpusēji izliktas zarnās šķīstošas apvalkotas minitabletes, kas ir gludas no abām pusēm.

120 mg kapsulas: 14 kapsulas PVH/PE/PVDH-Al blisteriepakojumos.

240 mg kapsulas: 56 vai 168 kapsulas PVH/PE/PVDH-Al blisteriepakojumos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Spānija

Ražotājs

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.