

Ravimil on müügiluba lõppenud

**ILISA**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg gastroresistentsed kõvakapslid  
Dimethyl fumarate Mylan 240 mg gastroresistentsed kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 120 mg dimetüülfumaraati

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 240 mg dimetüülfumaraati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel (gastroresistentne kapsel)

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Sinirohelistes ja valgedes 21,7 mm pikkused gastroresistentsed kõvakapslid, millele on trükitud „MYLAN“ ja selle alla „DF-120“, mis sisaldavad valgeid kuni valkjaid enterokattega pelletteid.

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Sinirohelistes 21,7 mm pikkused gastroresistentsed kõvakapslid, millele on trükitud „MYLAN“ ja selle alla „DF-240“, mis sisaldavad valgeid kuni valkjaid enterokattega pelletteid.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Dimethyl fumarate Mylan on näidustatud ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i (RRMS, *relapsing remitting multiple sclerosis*) raviks täiskasvanud patsientidel ning 13-aastastel ja vanematel lastel (oluline teave populatsioonide kohta, kellel efektiivsus on tõendatud, vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada *sclerosis multiplex*'i ravis kogenud arsti järelevalve all.

#### Annustamine

Algannus on 120 mg kaks korda ööpäevas. 7 päeva pärast peab annust suurendama soovitatava säilitusannuseni 240 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

Kui patsiendil jääb annus vahele, ei ole topeltannuse võtmine lubatud. Patsient võib vahelejäänud annuse võtta ainult siis, kui nende annuste vahele jääb 4 tundi. Vastasel juhul peab patsient ootama, kuni on aeg võtta järgmine ettenähtud annus.

Annuse ajutine vähendamine kuni 120 mg kaks korda ööpäevas võib vähendada õhetuse ilmnenemist ja seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid. Ühe kuu jooksul tuleb taastada soovitatav säilitusannus 240 mg kaks korda ööpäevas.

Dimethyl fumarate Mylan'it tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2). Dimethyl fumarate Mylan'i võtmine koos toiduga võib parandada taluvust nendel patsientidel, kellel võib tekkida õhetus või seedetraktiga seotud kõrvaltoimed (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).

## Eirirühmad

### *Eakad*

Kliinilistes uuringutes manustati dimetüülfumaraati piiratud hulgal 55-aastastele ja vanematele patsientidele ja uuringutes ei ole osalenud piisav hulk 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et kogutud andmete põhjal otsustada, kas eakate ravivastus erineb noorematest (vt lõik 5.2). Toimeaine toimemehhanismi arvestades puudub teoreetiline põhjus muuta eakate annuseid.

### *Neeru- ja maksakahjustusega patsiendid*

Dimetüülfumaraadi toimet neeru- või maksakahjustusega patsientidele ei ole uuritud. Kliinilise farmakoloogia uuringute põhjal puudub vajadus annuste kohandamiseks (vt lõik 5.2). Siiski tuleb raske neeru või maksapuudulikkusega patsientide ravimisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

### *Lapsed*

Täiskasvanutel ja 13-aastastel ja vanematel lastel kasutatakse samu annuseid. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2.

Andmed 10...12-aastaste laste kohta on piiratud.

Dimetüülfumaraadi ohutus ja efektiivsus alla 10-aastastel lastel ei ole veel tõestatud.

## Manustamisviis

Suukaudne.

Kapsel tuleb neelata tervelt. Kapslit või selle sisu ei tohi purustada, jagada, lahustada, imeda ega närida, sest pelletite enterokate kaitseb soolestikku ärrituse eest.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Kahtlustatav või kinnitatud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Veri/laboratoorsed analüüsid

Dimetüülfumaraadi saavate patsientide kliinilised uuringud näitasid muutusi neerufunktsiooni laboratoorses analüüsis (vt lõik 4.8). Nende muutuste kliiniline tähendus on teadmata.

Neerufunktsiooni (nt kreatiniin, vere jääklämmastik ja uriinianalüüs) hindamine on soovitatav teha enne ravi alustamist, pärast 3- ja 6-kuulist ravi ning seejärel iga 6 kuni 12 kuu järel ja juhtudel, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Ravi dimetüülfumaraadiga võib põhjustada ravimtekkest maksakahjustust, sealhulgas maksaensüümide aktiivsuse suurenemist ( $\geq 3$  korda üle normi ülemise piiri) ja üldbilirubiini sisalduse suurenemist ( $\geq 2$  korda üle normi ülemise piiri). See võib tekkida kohe, mitme nädala pärast või hiljem. Pärast ravi lõpetamist täheldati kõrvaltoimete kadumist. Enne ravi alustamist ja kliinilise näidustuse korral ravi ajal on soovitatav hinnata seerumi aminotransferaaside (ntalaniini aminotransferaas (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT)) ning üldbilirubiini sisaldust veres.

Dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidel võib tekkida lümfopeenia (vt lõik 4.8). Vahetult enne ravi alustamist dimetüülfumaraadiga tuleb teha täisvere analüüs, sh kontrollida lümfotsüütide arvu.

Kui lümfotsüütide arv jääb allapoole lubatud vahemikku, tuleb enne ravi alustamist dimetüülfumaraadiga hoolikalt hinnata võimalikke põhjuseid. Dimetüülfumaraati ei ole uuritud eelnevalt väikese lümfotsüütide arvuga patsientidel ja nende patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Ravi dimetüülfumaraadiga ei tohi alustada raske lümfopeeniaga patsientidel (lümfotsüütide arv  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).

Pärast ravi alustamist tuleb teha täisvere analüüs, sh kontrollida lümfotsüütide arvu iga 3 kuu järel.

Patsientidel, kellel on lümfopeenia, on progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) suurenenud riski tõttu soovitatav tugevdatud järelevalve järgnevatel juhtudel.

- Patsientidel, kellel püsib raske pikaajaline lümfopeenia (lümfotsüütide arv  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) rohkem kui 6 kuu jooksul, tuleb lõpetada ravi dimetüülfumaraadiga suurenenud PML-i riski tõttu.
- Patsientidel, kellel on püsiv mõõdukas lümfotsüütide arvu vähenemine  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  kuni  $< 0,8 \times 10^9/l$  rohkem kui 6 kuu jooksul, tuleb dimetüülfumaraadiga ravi riski ja kasu uuesti hinnata.
- Patsientidel, kelle lümfotsüütide arv jääb alla normi alampiiri (*lower limit of normal*, LLN), mille määratleb kohaliku laboratooriumi referentsvahemik, on soovitatav lümfotsüütide absoluutarvu pidev hindamine. Arvesse tuleb võtta ka täiendavaid individuaalseid PML-i riski suurendavaid tegureid (vt allpool alalõik PML-i kohta).

Lümfotsüütide arvu tuleb jälgida kuni selle taastumiseni (vt lõik 5.1). Pärast lümfotsüütide arvu taastumist ja juhul kui puuduvad alternatiivsed ravivõimalused, tuleb kliinilise hinnangu põhjal langetada otsus Dimethyl fumarate Mylan'iga ravi taasalustamise kohta selle katkestamise järel.

#### Magnetresonantstomograafia (MRT)

Enne dimetüülfumaraadiga ravi alustamist peab olema võimalik kasutada võrdluseks ravieelset MRT-d (tavaliselt peaks see olema tehtud 3 kuu jooksul). Täiendava MRT-skaneerimise vajadust tuleb kaaluda riiklike ja kohalike soovitusete kohaselt. MRT-piltdiagnostikat võib pidada osaks PML-i suurenenud riskiga patsientide tugevdatud järelevalvest. PML-i kliinilise kahtluse korral tuleb viivitamatult teha MRT diagnostilistel eesmärkidel.

#### Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Dimetüülfumaraadiga ravitavatel patsientidel on teatatud PML-i juhtudest (vt lõik 4.8). PML on John Cuninghami viiruse (JCV) poolt põhjustatud oportunistlik infektsioon, mis võib lõppeda surmaga või raske puudega.

Dimetüülfumaraadi ja teiste fumaraate sisaldavate ravimite kasutamisel on lümfopeeniaga (lümfotsüütide arv alla LLN-i) patsientidel esinenud PML-i juhtusid. Mõõdukas kuni raske pikaajaline lümfopeenia näib dimetüülfumaraadi kasutamisel suurendavat PML-i riski, kuid riski ei saa välistada kerge lümfopeenia puhul.

Täiendavad tegurid, mis võivad lümfopeenia foonil PML-i tekke riski suurendada, on:

- ravi kestus dimetüülfumaraadiga. PML-i juhte on esinenud pärast ligikaudu ühe- kuni viieaastast ravi, kuigi haigestumise täpne seos ravi kestusega on selgusetu;
- immunoloogilises kaitses oluliste CD4+ ja eriti CD8+ T-rakkude arvu oluline vähenemine (vt lõik 4.8) ning
- eelnev immunosupressiivne või immunomoduleeriv ravi (vt allpool).

Arstid peavad hindama, kas patsientide sümptomid viitavad neuroloogilisele funktsioonihäirele, ning kui see on nii, siis kas need on *sclerosis multiplex*'i tüüpilised sümptomid või võivad viidata PML-ile.

Esimese PML-ile viitava nähu või sümptomi tekkimisel tuleb ravi dimetüülfumaraadiga ära jätta ja teha asjakohased diagnostilised hindamised, sealhulgas JCV DNA tuvastamine tserebrospinaalvedelikus (CSF) kvantitatiivse polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) meetodi abil. PML-i sümptomid võivad sarnaneda *sclerosis multiplex*'i ägenemisega. PML-iga seonduvad tüüpilised sümptomid on varieeruvad, progresseeruvad päevade või nädalate vältel ning hõlmavad ühe kehapoole progresseeruvat nõrkust või jäsemete kohmakust, nägemishäireid ning muutusi mõtlemises, mälu funktsioonis ja orienteerumises, mis viib segasuse ja isiksuse muutusteni. Arstid peavad olema eriti tähelepanelikud nende PML-ile viitavate sümptomite suhtes, mida patsient ise ei pruugi märgata. Patsiendile tuleb soovitada, et ta teavitaks oma ravist partnerit või hooldajaid, sest nemad võivad märgata sümptomeid, millest patsient ei ole teadlik.

PML võib tekkida ainult JCV-infektsiooni olemasolu korral. Tuleb arvesse võtta, et lümfoopenia mõju seerumi JCV antikehade testi täpsusele ei ole dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidel uuritud. Samuti tuleb arvestada, et JCV antikehade testi negatiivne tulemus (normaalse lümfotsüütide arvu puhul) ei välista edaspidist JCV infektsiooni esinemise võimalust.

PML-i tekkimisel tuleb ravi dimetüülfumaraadiga jäädavalt lõpetada.

#### Enne immunosupressioon- või immunomoduleeriva ravi kasutamist

Dimetüülfumaraadi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks muudelt haigust modifitseerivatelt raviviisidelt dimetüülfumaraadile üleviidavatel patsientidel ei ole uuringuid tehtud. Eelneva immunosupressioonravi soodustav mõju PML-i kujunemisele dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidel on võimalik.

PML-i juhtusid on esinenud patsientidel, keda raviti eelnevalt natalizumabiga, mille puhul PML on teadaolev risk. Arstid peavad olema teadlikud, et PML-i juhtude puhul, mis tekivad pärast hiljuti lõpetatud ravi natalizumabiga, ei pruugi lümfoopeniat esineda.

Lisaks on suurem osa kinnitatud PML-i juhtudest dimetüülfumaraadi kasutamisel esinenud eelnevalt immunomoduleerivat ravi saanud patsientidel.

Patsientide üleviimisel muudelt haigust modifitseerivatelt raviviisidelt ravile dimetüülfumaraadiga tuleb arvesse võtta muu raviviisi preparaatide poolväärtusaeasid ja toimetehhanisme, et vältida täiendavat mõju immuunsusele, vähendades samal ajal *sclerosis multiplex*'i reaktiveerumise riski. Enne dimetüülfumaraadiga ravi alustamist ja regulaarselt kogu ravi vältel on soovitatav teha täisvere analüüse (vt ülal lõik „Veri/laboratoorsed analüüsid“).

#### Raske neeru- ja maksapuudulikkus

Dimetüülfumaraadi toimet raske neeru- või maksakahjustusega patsientidele ei ole uuritud ja nende patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.2).

#### Raske äge seedetrakti haigus

Dimetüülfumaraadi toimet raske ägeda seedetrakti haigusega patsientidele ei ole uuritud ja nende patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

#### Õhetus

Kliinilistes uuringutes tekkis 34%-l dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel õhetus. Enamikul patsientidel, kellel tekkis õhetus, oli see kerge või mõõdukas. Uuringud tervete täiskasvanutega näitavad, et dimetüülfumaraadi kasutamisega seotud õhetus on tõenäoliselt prostaglandiinide poolt vahendatud. Talumatu õhetuse korral võib patsientidel olla kasulik teha lühike ravikuur 75 mg

enterokatteta atsetüülsalitsüülhappega (vt lõik 4.5). Kahes uuringus tervete vabatahtlikega vähenesid õhetuse esinemine ja raskus annustamisperioodi käigus.

Kliinilistes uuringutes ilmnis kolmel dimetüülfumaraati saanud patsiendil 2560-st tõsise õhetuse sümptomeid, mis olid ilmselt ülitundlikkus- või anafülaktilised reaktsioonid. Need juhtumid ei olnud eluohtlikud, kuid viisid hospitaliseerimiseni. Ravimpreparaadi määrarajad ja patsiendid peaksid olema teadlikud tõsise õhetuse reaktsioonide tekkevõimalusest (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 4.8).

#### Anafülaktilised reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on pärast dimetüülfumaraadi manustamist teatatud anafülaksia/anafülaksialaadsete reaktsioonide juhtudest. Sümptomite hulka võivad kuuluda hingeldus, hüpoksia, hüpotensioon, angioödeem, lööve või nõgestõbi. Dimetüülfumaraadi poolt indutseeritud anafülaksia tekkemehhanism on teadmata. Need reaktsioonid tekivad üldjuhul pärast esimest annust, kuid võivad tekkida ka ravi vältel igal ajal ning võivad olla tõsised ja eluohtlikud. Patsiente tuleb teavitada, et anafülaksia tunnuste või sümptomite tekkimisel peab otsekohe lõpetama dimetüülfumaraadi kasutamise ja pöörduma arsti poole. Ravi ei tohi uuesti alustada (vt lõik 4.8).

#### Infektsioonid

III faasi platseebokontrolliga uuringutes olid infektsioonijuhtumid ja tõsised infektsioonid dimetüülfumaraati ja platseebot saanud patsientidel sarnased, vastavalt 60% ja 58% ning 2% ja 2%. Kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, tuleb dimetüülfumaraadi immunomoduleerivaid omadusi (vt lõik 5.1) arvestades kaaluda ravi katkestamist dimetüülfumaraadiga ja enne ravi taasalustamist hinnata uuesti kasu ja riske. Dimetüülfumaraadiga ravi saavaid patsiente tuleb õpetada infektsioonisümptomitest otsekohe arsti teavitama. Tõsiste infektsioonidega patsientidel ei tohi dimetüülfumaraadiga ravi alustada enne, kui infektsioon(id) on lahenenud.

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus ei suurenenud patsientidel, kelle lümfotsüütide arv oli  $< 0,8 \times 10^9/l$  või  $< 0,5 \times 10^9/l$  (vt lõik 4.8). Mõõduka kuni raske pikaajalise lümfopeeniaga patsientidel ravi jätkamise korral ei saa välistada riski oportunistlike infektsioonide, sh PML-i tekkeks (vt lõik 4.4 alalõik „Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)“).

#### Herpes zoster'i infektsioonid

Dimetüülfumaraadi kasutamisel on esinenud herpes zoster'i juhtusid. Enamik juhtudest ei olnud tõsised, siiski on teatatud ka tõsistest juhtudest, kaasa arvatud dissemineeritud herpes zoster, silma herpes zoster, kõrva herpes zoster, herpes zoster'i neuroloogiline infektsioon, herpes zoster'i meningoentsefaliit ja herpes zoster'i meningomüeliit. Need juhud võivad esineda mis tahes ajal ravi jooksul. Dimethyl fumarate Mylan'it võtvaid patsiente tuleb jälgida herpes zoster'i nähtude ja sümptomite suhtes, eriti kui samaaegselt teatatakse lümfootsütopeeniast. Herpes zoster'i ilmnemisel tuleb manustada sobivat vöötohatise ravi. Tuleb kaaluda dimetüülfumaraadiga ravi edasilükkamist tõsiste infektsioonidega patsientidel, kuni infektsioon on lahenenud (vt lõik 4.8).

#### Ravi alustamine

Ravi dimetüülfumaraadiga tuleb alustada järk-järgult, et vähendada õhetuse ja seedetrakti kõrvaltoimete esinemist (vt lõik 4.2).

#### Fanconi sündroom

Fanconi sündroomi juhtudest on teatatud seoses dimetüülfumaraati kombinatsioonis teiste fumaarhappe estritega sisaldava ravimiga. Fanconi sündroomi varajane diagnoosimine ja dimetüülfumaraadi ravi katkestamine on olulised, et ära hoida neerukahjustuse ja osteomalaatsia teket, kuna sündroom on tavaliselt pöörduv. Kõige olulisemad nähud on proteiinuuria, glükosuuria (veresuhkru tase on normis), hüperaminoatsiduuria ja fosfatuuria (võimalik, et koos hüpofosfateemiaga). Progresseerumisel võivad esineda sellised sümptomid, nagu polüuuria, polüdipsia

ja proksimaalsete lihaste nõrkus. Harvadel juhtudel võivad esineda lokaliseerimata luuvaluga hüpofosfateemiline osteomalaatsia, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine seerumis ja stress-luumurrud. On oluline, et Fanconi sündroom võib esineda ilma kreatiniinisalduse suurenemiseta või glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemiseta. Ebaselgete sümptomite korral tuleb arvestada Fanconi sündroomiga ja teha vastavad uuringud.

### Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### Lapsed

Ohutusprofiil lastel on kvalitatiivselt sarnane täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiiliga ning seetõttu on hoiatused ja ettevaatusabinõud kohaldatavad ka laste suhtes. Ohutusprofiili kvantitatiivseid erinevusi vt lõik 4.8.

Dimethyl fumarate Mylan'i pikaajaline ohutus lastel ei ole veel tõestatud.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Dimetüülfumaraati ei ole uuritud kombinatsioonis kasvavavastase või immunosupressioonraviga, seega tuleb samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik. *Sclerosis multiplex*'i kliinilised uuringud ei näidanud ägenemiste raviks intravenoosete kortikosteroidide lühiajalisel samaaegsel manustamisel kliiniliselt olulist infektsioonide sagenemist.

Ravi ajal Dimethyl fumarate Mylan'iga võib kaaluda mitte-elusvaktsiinide samaaegset manustamist riikliku vaktsineerimiskava kohaselt. Kliinilises uuringus, milles osales kokku 71 ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga patsienti, tekkis dimetüülfumaraati 240 mg kaks korda ööpäevas vähemalt 6 kuud (n = 38) või pegüleerimata interferooni vähemalt 3 kuud (n = 33) kasutanud patsientidel teetanuse toksoidile (esilekutsuv antigeen) ja konjugeeritud meningokokk C polüsahhariidvaktsiinile (neoantigeen) võrreldav immuunvastus (määratletud vaktsineerimiseelse tiitri  $\geq$  2-kordse suurenemisena pärast vaktsineerimist), kuid immuunvastused konjugeerimata 23-valentse pneumokokk-polüsahhariidvaktsiini erinevatele serotüüpidele (T-rakkudest sõltumatu antigeen) varieerusid mõlemas ravirühmas. Positiivne immuunvastus, mida määratleti nende kolme vaktsiini antikehade tiitri  $\geq$  4-kordse suurenemisena, saavutati mõlemas ravirühmas vähematel uuringus osalejatel. Täheldati väikesi arvulisi erinevusi immuunvastustes teetanuse toksoidi ja pneumokoki 3. serotüübi polüsahhariidile pegüleerimata interferooni kasuks.

Nõrgestatud elusvaktsiinide efektiivsuse ja ohutuse kohta Dimethyl fumarate Mylan'it kasutavatel patsientidel kliinilised andmed puuduvad. Elusvaktsiinid võivad suurendada kliinilise infektsiooni tekkeriski ja ei tohi manustada Dimethyl fumarate Mylan'iga ravi saavatele patsientidel. Manustada võib vaid erandjuhtudel, kui vaktsiini mittesaamise riski loetakse indiviidile kaalukamaks kui võimalikku kliinilise infektsiooni suurenemise riski.

Ravi ajal Dimethyl fumarate Mylan'iga tuleb vältida teiste fumaarhappe derivaatide (paikse või süsteemse ravimina) samaaegset kasutamist.

Inimesel metaboliseerub dimetüülfumaraat esteraaside toimel suures ulatuses enne süsteemsesse ringesse jõudmist ning edasine metabolism toimub trikarboksüülhappe tsükli kaudu, ilma tsütokroom P450 (CYP) süsteemi osavõtuta. *In vitro* CYP inhibitsiooni ja induktsiooni uuringud, P-glükoproteiini uuring või dimetüülfumaraadi ja monometüülfumaraadi (dimetüülfumaraadi peamine metaboliit) proteiiniduvuse uuringud ei tuvastanud ravimite võimalike koostoimete riski.

Kliiniline uuring SMi patsientidel tavaliselt kasutatavate ravimite, intramuskulaarse interferooni beeta-1a ja glatirameeratsetaadi, võimalike koostoimete kohta dimetüülfumaraadiga näitas, et need ei muutnud dimetüülfumaraadi farmakokineetilist profiili.

Uuringud tervete vabatahtlikega näitasid, et dimetüülfumaraadi kasutamise seotud õhetus on tõenäoliselt prostaglandiinide poolt vahendatud. Kahes uuringus tervete vabatahtlikega ei muutnud 325 mg (või samaväärse) enterokatteta atsetüülsalitsüülhappe manustamine 30 minutit enne dimetüülfumaraadi manustamist annustamisel vastavalt 4 päeva ja 4 nädala jooksul dimetüülfumaraadi farmakokineetilist profiili. Enne samaaegset manustamist Dimethyl fumarate Mylan'iga ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga patsientidele tuleb võtta arvesse atsetüülsalitsüülhappe raviks kasutamise seotud potentsiaalseid riske. Atsetüülsalitsüülhappe pikaajalist jätkuvat kasutamist (> 4 nädalat) ei ole uuritud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Dimethyl fumarate Mylan'it võtvate patsientide samaaegne ravi nefrotoksiliste ravimitega (nagu aminoglükosiidid, diureetikumid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid või liitium) võib suurendada neerutalitlust hõlmavate kõrvaltoimete (nt proteiinuuria, vt lõik 4.8) esinemist (vt lõik 4.4 „Veri/laboratoorsed analüüsid“).

Mõõdukas koguses alkoholi tarbimine ei omanud mõju dimetüülfumaraadi plasmakontsentratsioonile ja ei olnud seotud kõrvaltoimete suurenemisega. Ühe tunni jooksul Dimethyl fumarate Mylan'i võtmisest tuleb vältida suurte koguste kangete alkoholsete jookide (rohkem kui 30 mahu% alkoholi) tarbimist, kuna alkohol võib suurendada seedetrakti kõrvaltoimete esinemissagedust.

*In vitro* CYP induktsiooniuuringud ei näidanud koostoimet dimetüülfumaraadi ja suukaudsete kontratseptiivide vahel. *In vivo* uuringus dimetüülfumaraadi manustamine koos suukaudsete kontratseptiividega (norgestimaat ja etüünlöstradiol) ei kutsunud esile olulist muutust suukaudsete kontratseptiivide mõjus. Muid progestageene sisaldavate suukaudsete kontratseptiividega ei ole koostoimeuuringuid tehtud, kuid eeldatavasti ei oma Dimethyl fumarate Mylan neile mõju.

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Dimetüülfumaraadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Dimethyl fumarate Mylan'i kasutamist ei soovitata raseduse ajal ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5). Raseduse ajal võib ravi Dimethyl fumarate Mylan'iga kasutada ainult ilmse vajaduse korral ja kui potentsiaalne kasu kaalub üles võimaliku ohu lootele.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas dimetüülfumaraat või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb langetada otsus imetamise jätkamise või Dimethyl fumarate Mylan'iga ravi katkestamise kohta, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi võimalikku kasu naisele.

#### Fertiilsus

Puuduvad andmed dimetüülfumaraadi toime kohta inimese fertiilsusele. Prekliiniliste uuringute andmetest ei nähtu, et dimetüülfumaraat tõstab fertiilsuse vähenemise riski (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Dimethyl fumarate Mylan ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Uuringuid toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud, kuid kliinilistes uuringutes ei leitud dimetüülfumaraadiga seotud nimetatud võimekust potentsiaalselt mõjutavaid toimeid.



## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Dimetüülfumaraati saavatel patsientidel on kõige sagedasemad (esinemissagedus  $\geq 10\%$ ) kõrvaltoimed õhetamine ja seedetraktiga seotud nähud (st kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu, valu ülakõhus).

Õhetamine ja seedetraktiga seotud nähud tunduvad algavat ravi varases järgus (peamiselt esimese kuu vältel) ja patsientidel, kellel esinevad õhetamine ja seedetraktiga seotud nähud, võib nende nähtude aeg-ajalt esinemine jätkuda kogu ravi kestel Dimethyl fumarate Mylan'iga. Kõige sagedamini teatatud kõrvalnähud, mis viisid ravi katkestamiseni dimetüülfumaraadiga (esinemissagedus  $> 1\%$ ), olid õhetamine (3%) ja seedetraktiga seotud nähud (4%).

Platseebokontrolliga ja kontrollita kliinilistes uuringutes manustati dimetüülfumaraati kokku 2513 patsiendile kuni 12 aastat, kogu ekspositsioon on võrdne 11318 patsiendiaastaga. Kokku 1169 patsienti on saanud vähemalt 5 aastat ravi dimetüülfumaraadiga ja 426 patsienti on saanud ravi dimetüülfumaraadiga vähemalt 10 aastat. Kontrollita kliiniliste uuringute ja platseebokontrolliga kliiniliste uuringute kogemused on kooskõlas.

### Kõrvaltoimete koondtabel

Kõrvaltoimed, mis esinesid kliinilistes uuringutes, müügiloa saamise järgsetes ohutusuuringutes ja spontaansetes teadetes, on esitatud allolevas tabelis.

Kõrvaltoimete esitamisel on kasutatud MedDRA eelistatud termineid ja jaotust MedDRA-organsüsteemi klassidesse. Kõrvaltoimete esinemissagedust väljendatakse vastavalt järgmistele kategooriatele:

- Väga sage ( $\geq 1/10$ )
- Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
- Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gastroenteriit	Sage
	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)	Teadmata
	<i>Herpes zoster</i>	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfopeenia	Sage
	Leukopeenia	Sage
	Trombotsütopeenia	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
	Anafülaksia	Teadmata
	Düspnoe	Teadmata
	Hüpoksia	Teadmata
	Hüpotensioon	Teadmata
	Angioödeem	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Kõrvetustunne	Sage
Hingamisteede, rindkere ja mediastiinumi häired	Rinorröa	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Õhetus	Väga sage
	Kuumahood	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	Valu ülakõhus	Väga sage
	Kõhuvalu	Väga sage

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
	Oksendamine	Sage
	Düspepsia	Sage
	Gastriit	Sage
	Seedetrakti häire	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage
	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage
	Ravimtekkene maksakahjustus	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Sage
	Lööve	Sage
	Erüteem	Sage
	Alopeetsia	Sage
Neerude ja kuseteede häired	Proteinuuria	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kuumatunne	Sage
Uuringud	Ketoonid uriinis	Väga sage
	Albumiin uriinis	Sage
	Alanenud leukotsüütide arv	Sage

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Õhetus*

Platseebokontrollitud uuringutes suurenes dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel võrreldes platseeborühmaga õhetuse (vastavalt 34% ja 4%) ja kuumahoogude (vastavalt 7% ja 2%) esinemissagedus. Õhetust kirjeldatakse tavaliselt õhetamise ja kuumahoona, kuid võib esineda ka teisi nähte (nt kuumus, punetus, sügelus ja põletustunne). Õhetamine tundub algavat ravi varases järgus (peamiselt esimese kuu vältel) ja patsientidel, kellel esineb õhetust, võib õhetuse nähte aeg-ajalt esineda kogu ravi kestel Dimethyl fumarate Mylan'iga. Enamikul õhetusnähtudega patsientidel olid need nähud kerge või mõõduka raskusastmega. Kokku katkestas ravi õhetuse tõttu 3% dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest. Tõsist õhetust, mida iseloomustab generaliseerunud erüteem, lööve ja/või kihelus, täheldati vähem kui 1%-l dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

##### *Seedetraktiga seotud nähud*

Dimetüülfumaraadiga ravi patsientidel suurenes võrreldes platseeborühmaga seedetraktiga seotud nähtude esinemissagedus (nt kõhulahtisus vastavalt 14% ja 10%, iiveldus 12% ja 9%, valu ülakõhus 10% ja 6%, kõhuvalu 9% ja 4%, oksendamise 8% ja 5% ning düspepsia 5% ja 3%). Seedetraktiga seotud nähud tunduvad algavat ravi varases järgus (peamiselt esimese kuu vältel) ja patsientidel, kellel esineb seedetraktiga seotud nähtusid, võib neid nähte aeg-ajalt esineda kogu ravi kestel dimetüülfumaraadiga. Enamikul patsientidel, kellel esines seedetraktiga seotud nähtusid, olid need nähud kerge või mõõduka raskusastmega. Neli protsenti (4%) dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest katkestas ravi seedetraktiga seotud nähtude tõttu. Tõsiseid seedetraktiga seotud nähte, sealhulgas gastroenteriit ja gastriit, täheldati 1%-l dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest (vt lõik 4.2).

##### *Maksafunktsioon*

Enamikul patsientidel, kellel platseebokontrolliga uuringutes tuvastati maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine, oli see tõus väiksem kui 3 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN). Võrreldes platseeborühmaga täheldati dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel maksa transaminaaside tõusu suurenenud esinemissagedust peamiselt ravi esimese 6 kuu jooksul. Alaniinaminotransferaasi ja aspartaaminotransferaasi tõus  $\geq 3$  korda üle ULN esines vastavalt 5%-l

ja 2%-l platseeboravi saanud patsientidest ja 6%-l ja 2%-l dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidest. Transaminaaside tõusu tõttu ravi katkestanuid oli alla 1% ja see näitaja oli sarnane nii dimetüülfumaraadi kui platseeboravi korral. Platseebokontrolliga uuringutes samaaegset transaminaaside aktiivsuse suurenemist  $\geq 3$  korda üle normi ülemise piiri ja üldbilirubiini sisalduse suurenemist  $> 2$  korda üle normi ülemise piiri ei esinenud.

Turuletulekujärgse kogemuse käigus on teatatud dimetüülfumaraadi manustamise järel maksaensüümide aktiivsuse suurenemise ja ravimtekkese maksakahjustuse (transaminaaside aktiivsuse suurenemine  $\geq 3$  korda üle normi ülemise piiri koos üldbilirubiini sisalduse samaaegse suurenemisega  $> 2$  korda üle normi ülemise piiri) juhtudest, mis pärast ravi lõpetamist kadusid.

### *Lümfopeenia*

Platseebokontrolliga uuringutes oli enamikul patsientidel ( $> 98\%$ ) enne ravi alustamist normaalne lümfotsüütide arv. Dimetüülfumaraadi ravi esimese aasta jooksul vähenes lümfotsüütide keskmine arv, misjärel tekkis platoo. Keskmiselt vähenes lümfotsüütide arv ligikaudu 30% võrra, võrreldes algväärtusega. Lümfotsüütide arvu keskmine ja mediaanväärtus jäid normi piiridesse. Lümfotsüütide arvu  $< 0,5 \times 10^9/l$  täheldati vähem kui 1%-l platseeboga ravi saanud ja 6%-l dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel. Lümfotsüütide arv  $< 0,2 \times 10^9/l$  leiti ühel dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsiendil ja mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil.

Kliinilistes uuringutes (nii kontrolliga kui ka kontrollita) esines lümfopeeniat 41% dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidest (nendes uuringutes määratud arvuga  $< 0,91 \times 10^9/l$ ). Kergemat lümfopeeniat (lümfotsüütide arv  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  ja  $< 0,91 \times 10^9/l$ ) täheldati 28% patsientidest; mõõdukat lümfopeeniat (lümfotsüütide arv  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  ja  $< 0,8 \times 10^9/l$ ), mis püsis vähemalt kuus kuud, täheldati 11% patsientidest; rasket lümfopeeniat (lümfotsüütide arv  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), mis püsis vähemalt kuus kuud, täheldati 2% patsientidest. Raske lümfopeeniaga rühmas püsis ravi jätkamisel lümfotsüütide arv enamasti  $< 0,5 \times 10^9/l$ .

Lisaks leiti ühes prospektiivses kontrollrühmata turuletulekujärgses uuringus, et dimetüülfumaraadiga ravi (n=185) 48. nädalal oli CD4+ T-rakkude arv kuni 37%-l patsientidest mõõdukalt (näidud vahemikus  $\geq 0,2 \times 10^9/l$  kuni  $< 0,4 \times 10^9/l$ ) ja 6%-l patsientidest oluliselt ( $< 0,2 \times 10^9/l$ ) vähenenud ning CD8+ T-rakkude arvu vähenemist esines veelgi enamatel patsientidel: 59%-l patsientidest oli arv  $< 0,2 \times 10^9/l$  ja 25%-l patsientidest  $< 0,1 \times 10^9/l$ .

Kontrolliga ja kontrollita kliinilistes uuringutes jälgiti patsiente, kes katkestasid ravi dimetüülfumaraadiga ja kelle lümfotsüütide arv oli alla normi alampiiri (LLN), lümfotsüütide arvu taastumise suhtes LLN-ile (vt lõik 5.1).

### *Infektsioonid, sealhulgas PML ja oportunistlikud infektsioonid*

Dimetüülfumaraadi kasutamisel on teatatud John Cunninghami viiruse (JCV) infektsiooni juhtudest, mis põhjustasid progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML) (vt lõik 4.4). PML võib lõppeda surmaga või põhjustada raske puude. Dimethyl fumarate Mylan'i kasutamisel tekkis ühes kliinilises uuringus ühel patsiendil seoses raske pikaajalise lümfopeeniaga (lümfotsüütide arv valdavalt  $< 0,5 \times 10^9/l$  3,5 aasta jooksul) PML, mis lõppes surmaga. Turuletulekujärgselt on PML-i esinenud ka mõõduka ja kerge lümfopeenia korral ( $> 0,5 \times 10^9/l$  kuni  $< LLN$ , vastavalt kohaliku laboratooriumi poolt määratud referentsvahemikule).

Mitmetel PML-i juhtudel, kus PML-i diagnoosimisel mõõdeti T-rakkude arvu alamrühmade kaupa, leiti, et CD8+ T-rakkude arv oli vähenenud näiduni  $< 0,1 \times 10^9/l$ , samas kui CD4+ T-rakkude arvu vähenemine oli erinev (vahemikus  $< 0,05$  kuni  $0,5 \times 10^9/l$ ) ja korreleerus rohkem lümfoopenia üldise raskusastmega ( $< 0,5 \times 10^9/l$  kuni  $< \text{normi alumine piir}$ ). Seetõttu suurenes nende patsientide puhul CD4+/CD8+ suhtarv.

Pikaajaline mõõdukas kuni raske lümfoopenia näib dimetüülfumaraadi kasutamisel suurendavat PML-i riski, kuid PML-i on esinenud ka kerge lümfoopeniaga patsientidel. Lisaks on turuletulekujärgselt suurem osa PML-i juhtudest esinenud patsientidel vanuses  $> 50$  aastat.

Dimetüülfumaraadi kasutamisel on teatatud *herpes zoster*'i infektsioonidest. Seni käimasolevas pikaajalises jätku-uuringus, milles 1736 SM-iga patsienti saavad ravi dimetüülfumaraadiga, esines ligikaudu 5%-l üks või rohkem *herpes zoster*'i juhtu, millest enamik olid kerge või mõõduka raskusastmega. Enamikul patsientidest, kaasa arvatud tõsise *herpes zoster*'i infektsiooniga patsiendid, oli lümfotsüütide arv üle normi alampiiri. Suuremal osal patsientidest, kelle lümfotsüütide arv oli samaaegselt LLN-ist väiksem, hinnati lümfoopenia mõõdukaks või raskeks. Turuletulekujärgselt olid enamik *herpes zoster*'i infektsiooni juhtudest mittetõsised ja lahenesid raviga. Turuletulekujärgselt on saadaval piiratud hulk andmeid lümfotsüütide absoluutarvu (*absolute lymphocyte count*, ALC) kohta *herpes zoster*'i infektsiooniga patsientidel. Siiski esines teatatud juhtudel enamikul patsientidest mõõdukas ( $\geq 0,5 \times 10^9/l$  kuni  $< 0,8 \times 10^9/l$ ) või raske ( $< 0,5 \times 10^9/l$  kuni  $0,2 \times 10^9/l$ ) lümfoopenia (vt lõik 4.4).

#### *Muutused laboratoorseset analüüisides*

Platseebokontrollitud uuringutes mõõdeti ketoonide sisaldus uriinis (1+ või kõrgem), mida esines dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel rohkem (45%) võrreldes platseeborühmaga (10%). Kliinilistes uuringutes ei täheldatud ebasoovitavaid kliinilisi tagajärgi.

1,25-dihüdroksüvitamiin D tasemed alanesid dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel rohkem võrreldes platseeborühmaga (keskmine protsentuaalne langus võrreldes algväärtusega oli 2 aasta jooksul vastavalt 25% ja 15%) ning parathormooni (PTH) tasemed tõusid dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel rohkem võrreldes platseeborühmaga (keskmine protsentuaalne tõus võrreldes algväärtusega oli 2 aasta jooksul vastavalt 29% ja 15%). Nende parameetrite keskmised väärtused jäid normi piiridesse.

Ravi esimese 2 kuu jooksul täheldati mõõduvat eosinofiilide keskmise arvu suurenemist.

#### Lapsed

96-nädalases avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga uuringus ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *scleriosis multiplex*'iga 10-aastastel kuni vähem kui 18-aastastel lastel (120 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul ja seejärel ülejäänud ravi jooksul 240 mg kaks korda ööpäevas; uuringu populatsioon,  $n = 78$ ) oli ohutusprofiil lastel sarnane varem täiskasvanutel täheldatuga. Laste kliiniline uuring erines ülesehituselt täiskasvanute platseebokontrolliga kliinilistest uuringutest. Seetõttu ei saa välistada, et erinevused laste ja täiskasvanute populatsioonides esinenud kõrvaltoimete arvus võisid osaliselt olla põhjustatud kliinilise uuringu ülesehitusest.

Järgmisi kõrvaltoimeid esines lastel sagedamini ( $\geq 10\%$ ) kui täiskasvanute populatsioonis.

- Peavalu esines 28%-l dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidest võrreldes 36%-ga beeta-1a interferooniga ravitud patsientidest.
- Seedetrakti häireid esines 74%-l dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidest võrreldes 31%-ga beeta-1a interferooniga ravitud patsientidest. Neist kõige sagedamini esines ravi ajal dimetüülfumaraadiga kõhuvalu ja oksendamist.
- Respiratoorseid, rindkere ja mediastiinumi häireid esines 32%-l dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidest võrreldes 11%-ga beeta-1a interferooniga ravitud patsientidest. Neist kõige sagedamini esines ravi ajal dimetüülfumaraadiga orofarüngeaalset valu ja kõha.
- Düsmenorröad esines 17%-l dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidest võrreldes 7%-ga beeta-1a interferooniga ravitud patsientidest.

Väikeses 24-nädalases avatud, kontrollrühmata uuringus ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga 13- kuni 17-aastastel lastel (120 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul ja seejärel ülejäänud ravi jooksul 240 mg kaks korda ööpäevas; ohutuspopulatsioon, n = 22), millele järgnes 96-nädalane jätku-uuring (240 mg kaks korda ööpäevas; ohutuspopulatsioon, n = 20), oli ohutusprofiil sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

Andmed 10...12-aastaste laste kohta on piiratud. Dimethyl fumarate Mylan'i ohutus ja efektiivsus alla 10-aastastel lastel ei ole veel tõestatud.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

Teatatud on dimetüülfumaraadi üleannustamise juhtudest. Neil juhtudel kirjeldatud sümptomid vastasid dimetüülfumaraadi teadaolevale kõrvaltoimete profiilile. Terapeutilisi sekkumismeetmeid dimetüülfumaraadi eritumise intensiivistamiseks ei teata ja puudub kindel antidoot. Üleannustamisel soovitatakse alustada sümptomaatilist toetavat ravi kliiniliste näidustuste järgi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, teised immunosupressandid, ATC-kood: L04AX07

#### Toimemehhanism

Mehhanism, mille kaudu dimetüülfumaraat avaldab toimet *sclerosis multiplex*'ile, ei ole täielikult teada. Prekliinilised uuringud näitavad, et dimetüülfumaraadi farmakodünaamilist vastust vahendatakse peamiselt juhtgeeni Nrf2 – *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2* – transkriptsioonitee aktiveerimise kaudu. On leitud, et dimetüülfumaraat reguleerib patsientidel Nrf2-st sõltuvaid antioksidatiivseid gene (nt NAD(P)H dehüdrogenaas, kinoon 1; [NQO1]).

#### Farmakodünaamilised toimed

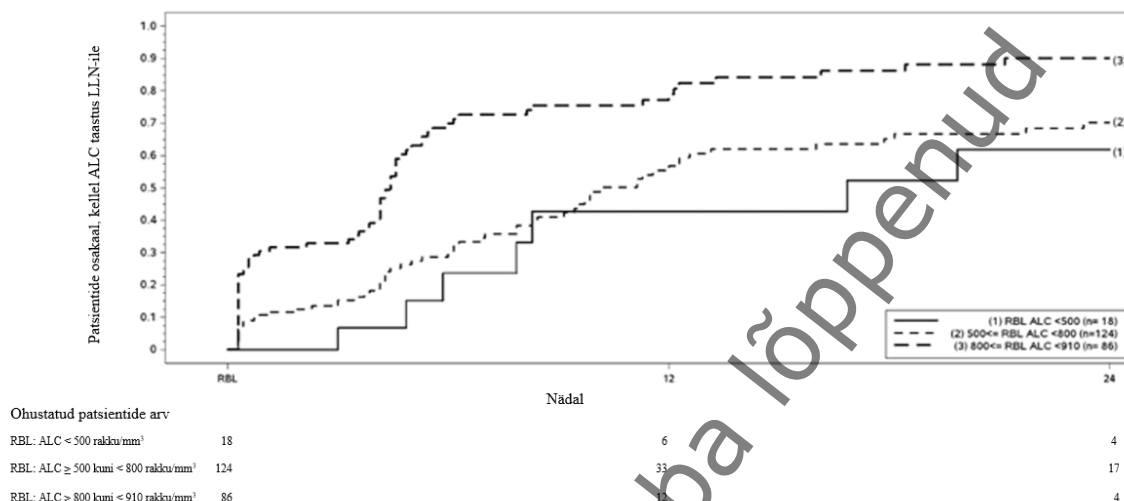
##### *Toime immuunsüsteemile*

Prekliinilistes ja kliinilistes uuringutes näitas dimetüülfumaraat põletikuvastaseid ja immunomoduleerivaid toimeid. Dimetüülfumaraat ja monometüülfumaraat, dimetüülfumaraadi peamine metaboliit, alandasid prekliinilistes mudelites märkimisväärselt immuunrakkude aktiveerimist ja sellele järgnevat põletikueelset tsütokiinide vabanemist vastuseks põletikuliste stiimulitele. Kliinilistes uuringutes psoriaasi põdevate patsientidega avaldas dimetüülfumaraat toimet lümfotsüütide fenotüüpidele põletikueelsete tsütokiinide profiilide (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>17) pärssimisega ja kaldumisega põletikuvastaste (T<sub>H</sub>2) tootmisele. Dimetüülfumaraat näitas ravitoimet mitmes põletikuliste ja närvisüsteemi põletikuliste kahjustuste mudelites. III faasi uuringutes *sclerosis multiplex*'i patsientidega (DEFINE, CONFIRM ja ENDORSE) langes lümfotsüütide keskmine tase dimetüülfumaraadi ravi esimese aasta jooksul järkjärgult keskmiselt ligikaudu 30%-ni algväärtusest, misjärel tekkis platoo. Nendes uuringutes jälgiti patsiente, kes katkestasid dimetüülfumaraadiga ravi ja kelle lümfotsüütide arv oli alla normi alampiiri (LLN, 910 rakku/mm<sup>3</sup>), et lümfotsüütide arv taastuks LLN-ile.

Joonisel 1 on näidatud patsientide osakaal, kes saavutasid hinnangu järgi LLN-i Kaplan-Meieri meetodi põhjal ilma pikaajalise raske lümfopeniaga. Taastumise algtase (ing k *recovery baseline*, RBL) määratleti kui viimane raviaegne ALC enne dimetüülfumaraadi kasutamise lõpetamist.

Hinnanguline patsientide osakaal, kellel taastus LLN ( $ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$ ) 12. ja 24. nädalal, kellel oli kerge, mõõdukas või raske lümfopeenia, RBL-il, on esitatud tabelis 1, tabelis 2 ja tabelis 3 95% punktikaupa usaldusvahemikega. Elulemus Kaplani-Meieri hinnangu standardviga arvutati Greenwoodi valemi abil.

**Joonis 1. Kaplani-Meieri meetod; taastumisega patsientide osakaal taastumise algtasemelt (RBL) kuni  $\geq 910$  rakku/mm<sup>3</sup> LLN**



**Tabel 1. Kaplani-Meieri meetod; patsientide osakaal, kes saavutavad hinnangu järgi LLN-i, kerge lümfopeenia taastumise algtasemel (RBL), välja arvatud pikaajalise raske lümfopeeniaga patsiendid**

Kerge lümfopeeniaga <sup>a</sup> ohustatud patsientide arv	Algtase N = 86	12. nädal N = 12	24. nädal N = 4
LLN-i saavutanud patsientide osakaal (95% CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

<sup>a</sup> Patsiendid, kellel oli  $ALC < 910$  ja  $\geq 800$  rakku/mm<sup>3</sup> RBL-il, välja arvatud pikaajalise raske lümfopeeniaga patsiendid.

**Tabel 2. Kaplani-Meieri meetod; patsientide osakaal, kes saavutavad hinnangu järgi LLN-i, mõõdukas lümfopeenia taastumise algtasemel (RBL), välja arvatud pikaajalise raske lümfopeeniaga patsiendid**

Mõõduka lümfopeeniaga <sup>a</sup> ohustatud patsientide arv	Algtase N = 124	12. nädal N = 33	24. nädal N = 17
LLN-i saavutanud patsientide osakaal (95% CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

<sup>a</sup> Patsiendid, kellel oli  $ALC < 800$  ja  $\geq 500$  rakku/mm<sup>3</sup> RBL-il, välja arvatud pikaajalise raske lümfopeeniaga patsiendid.

**Tabel 3. Kaplani-Meieri meetod; patsientide osakaal, kes saavutavad hinnangu järgi LLN-i, raske lümfopeenia taastumise algtasemel (RBL), välja arvatud pikaajalise raske lümfopeeniaga patsiendid**

Raske lümfopeeniaga <sup>a</sup> ohustatud patsientide arv	Algtase N = 18	12. nädal N = 6	24. nädal N = 4
LLN-i saavutanud patsientide osakaal (95% CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

<sup>a</sup> Patsiendid, kellel oli ALC < 500 rakku/mm<sup>3</sup> RBL-il, välja arvatud pikaajalise raske lümfopeeniaga patsiendid.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Viidi läbi kaks 2-aastast randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga uuringut (DEFINE 1234 patsiendiga ja CONFIRM 1417 patsiendiga) ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i (RRMS) patsientidega. Nendes uuringutes ei kaasatud progresseeruva SMi vormiga patsiente.

Efektiivsust (vt allolevat tabelit) ja ohutust näidati järgmiste näitajatega patsientidel: laiendatud invaliidsusseisundi skaala (EDSS) skoor 0 kuni 5, vähemalt 1 ägenemine aasta jooksul enne randomiseerimist või 6 nädala jooksul enne randomiseerimist tehtud aju magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring, mis näitas vähemalt ühte gadoliinium-kontrasteeruvat (Gd+) kollet. Uuringus 2 kasutati võrdlusravimina glatirameeratsetaati ja tulemusi hinnati pimemeetodiga (st uuringu arst/uurija hindas ravivastust pimedalt).

Uuringus DEFINE olid patsientidel uuringu alustamisel mediaansed järgmised tunnused: vanus 39 aastat, haiguse kestus 7 aastat ja EDSS skoor 2,0. Lisaks oli 16%-l patsientidel EDSS skoor > 3,5; 28%-l oli olnud ≥ 2 ägenemist eelneval aastal ja 42% patsientidest oli eelnevalt saanud mõnda muud heaks kiidetud SMi ravi. MRT-rühma lisatud patsientidest 36%-l olid alghetkel Gd+ kolded (keskmine Gd+ kollete arv 1,4).

Uuringus CONFIRM olid patsientidel uuringu alustamisel mediaansed järgmised tunnused: vanus 37 aastat, haiguse kestus 6 aastat ja EDSS skoor 2,5. Lisaks oli 17%-l patsientidel EDSS skoor > 3,5, 32%-l oli olnud ≥ 2 ägenemist eelneval aastal ja 30% patsientidest oli eelnevalt saanud mõnda muud heaks kiidetud SMi ravi. MRT-rühma lisatud patsientidest 45%-l olid alghetkel Gd+ kolded (keskmine Gd+ kollete arv 2,4).

Võrreldes platseeborühmaga ilmes dimetüülfumaraadiga ravi saanud patsientidel kliiniliselt oluline ja statistilise tähendusega vähenemine järgmiste näitajate osas: Uuringu DEFINE esmane tulemusnäitaja, ägenemisega patsientide osakaal 2 aasta jooksul; Uuringu CONFIRM esmane tulemusnäitaja, aasta keskmine ägenemiste määr (*annualised relapse rate*, ARR) 2 aasta jooksul.

Uuringus CONFIRM oli glatirameeratsetaadiga ravitud patsientide ARR võrreldes platseeboga vastavalt 0,286 ja 0,401, vähenemine vastavalt 29% (p = 0,013), mis on kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttega.

	DEFINE		CONFIRM		
	Platseebo	Dimetüülfumaraat 240 mg kaks korda päevas	Platseebo	Dimetüülfumaraat 240 mg kaks korda päevas	Glatirameeratsetaat
<b>Kliinilised tulemusnäitajad<sup>a</sup></b>					
Patsientide arv	408	410	363	359	350
Aasta keskmine ägenemiste määr	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*

	DEFINE		CONFIRM		
	Platseebo	Dimetüülfumar aat 240 mg kaks korda päevas	Platseebo	Dimetüülfu maraat 240 mg kaks korda päevas	Glatirameer atsetaat
Ägenemiste määra suhe (95% CI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Ägenemiste osakaal	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riskitiheduste suhe ( <i>hazard ratio</i> , HR) (95% CI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
12 nädala järel kinnitatud puude progresseerumise osakaal	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Riskitiheduste suhe (HR) (95% CI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
24 nädala järel kinnitatud puude progresseerumise osakaal	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Riskitiheduste suhe (HR) (95% CI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
<b>MRT tulemusnäitajad<sup>b</sup></b>					
Patsientide arv	165	152	144	147	161
Uute või suurenevate T2-kollete keskmine (mediaan) 2 aasta jooksul	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Kollete keskmiste suhe (95% CI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Gd-kontrasteeruvate kollete keskmine (mediaan) 2 aasta jooksul	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Šansside suhe ( <i>odds ratio</i> , OR) (95% CI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Uute T1 hüpointensiivsete kollete keskmine (mediaan) 2 aasta jooksul	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Kollete keskmiste suhe (95% CI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

<sup>a</sup>Kõik kliiniliste tulemusnäitajate analüüsid toimusid ravikavatsusliku populatsiooni alusel; <sup>b</sup>MRT analüüsil kasutati MRT kohorti.

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,0001; #statistiliselt mitteoluline

Avatud kontrollita 8-aastane jätku-uuring (ENDORSE) hõlmas 1736 sobivat RRMS-iga patsienti kesketest uuringutest (DEFINE ja CONFIRM). Uuringu esmane eesmärk oli hinnata dimetüülfumaraadi pikaajalist ohutust RRMS-iga patsientidel. 1736 patsiendist raviti ligikaudu pooli (909, 52%) 6 aastat või kauem. Kõigis kolmes uuringus raviti 501 patsienti pidevalt 240 mg



dimetüülfumaraadiga kaks korda ööpäevas ja 249 patsienti, keda raviti eelnevalt platseeboga uuringutes DEFINE ja CONFIRM, said uuringus ENDORSE 240 mg kaks korda ööpäevas. Patsiente, kes said ravi kaks korda ööpäevas pidevalt, raviti kuni 12 aastat.

Uuringu ENDORSE ajal ei esinenud retsidiivi enam kui pooltel patsientidest, keda raviti dimetüülfumaraadiga annuses 240 mg kaks korda ööpäevas. Patsientidel, keda raviti pidevalt kaks korda ööpäevas kõigis kolmes uuringus, oli korrigeeritud ARR 0,187 (95% CI: 0,156; 0,224) uuringutes DEFINE ja CONFIRM ning 0,141 (95% CI: 0,119; 0,167) uuringus ENDORSE. Varem uuringutes DEFINE ja CONFIRM platseeboga ravitud patsientidel vähenes korrigeeritud ARR 0,330-lt (95% CI: 0,266; 0,408) uuringus ENDORSE 0,149-ni (95% CI: 0,116, 0,190).

Uuringus ENDORSE ei olnud enamikul patsientidest (> 75%) kinnitatud haiguse progresseerumist (möödetuna 6-kuulise haiguse püsiva progresseerumisena). Kolme uuringu koondtulemused näitasid, et dimetüülfumaraadiga ravitud patsientidel oli haiguse progresseerumise määr järjepidev ja madal ning EDSS-i keskmine skoor tõsis uuringu ENDORSE jooksul veidi. MRT hinnangud kuni 6. aastani, kokku 752 patsiendil, kes olid varem kaasatud uuringutes DEFINE ja CONFIRM MRT-rühma, näidati, et enamikul patsientidest (ligikaudu 90%) ei esinenud Gd-kontrasteeruvat kollet. Kuue aasta jooksul jäi iga-aastane uute või alles suurenenud T2- ja uute T1-kahjustuste korrigeeritud keskmine arv madalaks.

Efektiivsus haiguse kõrge aktiivsusega patsientidel:

Uuringutes DEFINE ja CONFIRM ilmnis haiguse kõrge aktiivsusega patsientide alarühmas pideva ravi mõju retsidiividele, samas 3 kuu järel püsiva puude tekkimisele antud ajaline mõju ei olnud selgelt väljendunud. Uuringute mudelite tõttu määratleti haiguse kõrge aktiivsus järgnevalt:

- Patsiendid, kellel esines 2 või enam retsidiivi ühe aasta jooksul ja kellel oli üks või rohkem Gd-kontrastseid koldeid aju MRT-uuringul (n = 42 DEFINE uuringus; n = 51 CONFIRM uuringus) või
- Patsiendid, kelle ravivastus beeta-interferooni täispika ja adekvaatse ravikuuriga (vähemalt ühe aasta pikkune ravieelne) ebaõnnestus ning oli esinenud vähemalt 1 retsidiiv eelneva aasta jooksul ravi käigus ning kellel esines vähemalt 9 T2-hüperintensiivset kollet aju MRT-uuringul või vähemalt 1 Gd-kontrastne kolle või patsiendid, kellel oli muutumatu või suurenenud retsidiivide määr eelneval aasta võrreldes 2 eelneva aastaga (n = 177 DEFINE uuringus; n = 141 CONFIRM uuringus).

## Lapsed

Dimetüülfumaraadi ohutust ja efektiivsust ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga lastel hinnati randomiseeritud, avatud, aktiivse kontrollrühmaga (beeta-1a interferoon) paralleelrühmadega uuringus ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga 10-aastastel kuni vähem kui 18-aastastel lastel. 150 patsienti randomiseeriti ravile kas dimetüülfumaraadiga (240 mg kaks korda ööpäevas suukaudselt) või beeta-1a interferooniga (30 µg intramuskulaarselt üks kord nädalas) 96 nädala jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli aju MRT-uuringutes uute või esmaselt laienenud T2-hüperintensiivsete kolleteta patsientide osakaal 96. nädalal. Põhiline teisene tulemusnäitaja oli aju MRT-uuringutes uute või esmaselt laienenud T2-hüperintensiivsete kollete arv 96. nädalal. Esmase tulemusnäitaja kohta esitatakse kirjeldavad statistilised andmed, sest kinnitatavat hüpoteesi ei olnud eelnevalt kavandatud.

Ravikavatsuslikus populatsioonis oli MRT-uuringutes uute või esmaselt laienenud T2-kolleteta patsientide osakaal 96. nädalal ravieelsega võrreldes dimetüülfumaraadi rühmas 12,8% võrreldes 2,8%-ga beeta-1a interferooni rühmas. MRT-uuringutes täheldatud uute või esmaselt laienenud T2-kollete keskmine arv 96. nädalal ravieelsega võrreldes, kohandatuna T2-kollete ravieelse arvu ja vanusega (ravikavatsuslikus populatsioonis, välja arvatud MRT-mõõtmisteta patsiendid), oli dimetüülfumaraadi rühmas 12,4 ja beeta-1a interferooni rühmas 32,6.

Kliinilise retsidiivi tõenäosus oli 96-nädalase avatud uuringu lõpuks dimetüülfumaraadi rühmas 34% ja beeta-1a interferooni rühmas 48%.

Ohutusprofiil dimetüülfumaraati kasutanud lastel (vanuses 13 kuni vähem kui 18 aastat) oli kvalitatiivselt kooskõlas varem täiskasvanutel täheldatud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudselt manustatav dimetüülfumaraat allub kiirele presüsteemsele hüdrolüüsile esteraaside poolt ja muudetakse selle peamiseks metaboliidiks monometüülfumaraadiks, mis on samuti aktiivne. Pärast dimetüülfumaraadi suukaudset manustamist ei ole dimetüülfumaraat plasmas mõõdetav. Seetõttu tehti kõik dimetüülfumaraadiga seotud farmakokineetilised analüüsid plasma monometüülfumaraadi kontsentratsioonidega. Farmakokineetilised andmed saadi *sclerosis multiplex*'iga patsientidelt ja tervetelt vabatahtlikelt.

### Imendumine

Monometüülfumaraadi  $T_{max}$  on 2 kuni 2,5 tundi. Kuna Dimethyl fumarate Mylan'i gastroresistentsed kõvakapslid sisaldavad enterokattega pelletteid, siis ei toimu imendumist enne nende maost väljumist (üldiselt vähem kui 1 tund). SMI patsientidel oli 240 mg annuse kaks korda päevas koos toiduga manustamise järel maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) 1,72 mg/l ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) 8,02 tundi mg/l. Kokkuvõttes tõusid  $C_{max}$  ja AUC uuritud annuste vahemikus (120 mg kuni 360 mg) proportsionaalselt annuste suurusele. *Sclerosis multiplex*'iga uuritavatel tehtud uuringus, mille annustamisskeem oli kolm korda päevas, manustati 4-tunnise vahega kaks 240 mg annust. Selle tulemuseks oli minimaalne kuhjumine, mis ei ole ohutuse seisukohalt oluline. Nende maksimaalne plasmakontsentratsioon  $C_{max}$  oli 12% kõrgem võrreldes patsientidega, kellele annustati kaks korda päevas (1,72 mg/l annusega kaks korda päevas võrreldes 1,93 mg/l annusega kolm korda päevas).

Toidul ei ole kliiniliselt olulist toimet dimetüülfumaraadi plasmakontsentratsioonile. Siiski tuleb dimetüülfumaraati võtta koos toiduga, sest see vähendab ohetust või seedetraktiga seotud kõrvalnähte (vt lõik 4.2).

### Jaotumine

Pärast 240 mg dimetüülfumaraadi suukaudset manustamist jääb jaotusruumala vahemikku 60 l kuni 90 l. Monometüülfumaraadi seonduvus plasmavalkudega on üldiselt 27% kuni 40%.

### Biotransformatsioon

Inimesel metaboliseerub dimetüülfumaraat ulatuslikult ja muutumatul kujul väljub uriiniga vähem kui 0,1% annusest. Enne süsteemsesse ringesse jõudmist metaboliseeritakse see seedetraktis, veres ja kudedes olevate esteraaside poolt. Edasine metabolism toimub trikarboksüülhappe tsükli kaudu ning see ei sõltu tsütokroom P450 (CYP) süsteemist. 14C-dimetüülfumaraadi 240 mg üksikannuse manustamise järgselt oli inimese plasma peamine metaboliit glükoos. Muud ringlevad metaboliidid olid fumaarhape, sidrunhape ja monometüülfumaraat. Fumaarhappe metabolismi lõppfaas toimub trikarboksüülhappe tsükli kaudu, sealjuures on väljahingatava õhu CO<sub>2</sub> eliminatsiooni põhiline tee.

### Eritumine

Dimetüülfumaraadi põhiline eritumine toimub väljahingatava õhu CO<sub>2</sub> kaudu, mis moodustab annusest 60%. Eritumine neerude kaudu ja väljaheitega on teisese tähtsusega ning moodustab vastavalt 15,5% ja 0,9% annusest.

Monometüülfumaraadi lõplik poolväärtusaeg on lühike (ligikaudu 1 tund) ja enamasti ei tuvastata inimesel 24 tunni pärast organismis monometüülfumaraati. Dimetüülfumaraadi korduvate annuste manustamisel vastavalt raviskeemile ei esinenud lähteravimi ehk monometüülfumaraadi kuhjumist.

### Lineaarsus

Üksiku ja mitme annusega uuring annustega vahemikus 120 mg kuni 360 mg näitas, et dimetüülfumaraadi plasmakontsentratsioon tõuseb annustega ligikaudu proportsionaalselt.

### Farmakokineetika patsientide erirühmadel

Dispersioonanalüüsi (ANOVA) tulemustest lähtudes on RRMSi patsientidel plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$  ja AUC põhjal) peamiseks muutujaks kehakaal, kuid see ei mõjutanud kliinilistes uuringutes hinnatud ohutuse ja tõhususe näitajaid.

Sugu ja vanus ei oma dimetüülfumaraadi farmakokineetikas kliiniliselt olulist mõju. 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole farmakokineetikat uuritud.

### *Lapsed*

Kaks korda ööpäevas võetava 240 mg dimetüülfumaraadi farmakokineetilist profiili hinnati väikeses avatud, kontrollrühmata uuringus ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel vanuses 13 kuni 17 aastat ( $n = 21$ ). Dimethyl fumarate Mylan'i farmakokineetika oli nendel noorukitest patsientidel kooskõlas varem täiskasvanud patsientidel täheldatuga ( $C_{max}$ :  $2,00 \pm 1,29$  mg/l;  $AUC_{0-12\text{ h}}$ :  $3,62 \pm 1,16$  h.mg/l, mis vastab üldisele ööpäevasele AUC väärtusele 7,24 h.mg/l).

### *Neerukahjustus*

Kuna eritumine neerude kaudu on dimetüülfumaraadi elimineerimisel teisese tähtsusega, moodustades vähem kui 16% manustatud annusest, siis neerukahjustusega patsientidel farmakokineetika hindamist ei toimunud.

### *Maksakahjustus*

Kuna dimetüülfumaraat ja monometüülfumaraat metaboliseeritakse esteraaside poolt CYP450 süsteemi osaluseta, siis maksakahjustusega patsientidel farmakokineetika hindamist ei toimunud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Järgnevates lõikudes – toksilisus ja reproduktsioonitoksilisus – kirjeldatud kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele.

### Mutagenees

Dimetüülfumaraat ja monometüülfumaraat olid negatiivsed *in vitro* testide seerias (Ames, kromosoomaberratsioon imetajarakkudes). Dimetüülfumaraat oli negatiivne *in vivo* rottide mikronukleuste testis.

### Kartsinogenees

Dimetüülfumaraadi kartsinogeensuse uuringud viidi läbi hiirtel ja rottidel 2 aasta jooksul. Dimetüülfumaraati manustati suukaudselt hiirtele annustes 25, 75, 200 ja 400 mg kilogrammi kohta päevas ja rottidele annustes 25, 50, 100 ja 150 mg kilogrammi kohta päevas.

Hiirtel suurenes neerutuubulite kartsinoomi esinemissagedus annusega 75 mg/kg ööpäevas, mis on ekvivalentne (AUC põhjal) kontsentratsiooniga inimesele soovitatava ööpäevase annuse korral. Rottidel suurenes neerutuubulite kartsinoomi ja Leydigi rakkude adenoomi esinemissagedus annusega 100 mg/kg/päevas, mis on inimese soovitatavast päevasest annusest ligikaudu 2 korda kõrgem. Nende leidude seos inimeste terviseriskiga ei ole veel selge.

Hiirtel suurenes mao mitteglandulaarse osa (eesmagu) lamerakulise papilloomi ja kartsinoomi esinemine inimesele soovitatava annuse manustamisel, rottidel aga alla inimesele soovitatava annuse (AUC põhjal) manustamisel. Inimestel ei ole näriliste eesmaole vastavat organit.

## Toksilisus

Mittekliinilistes uuringutes manustati rottidele, küülikutele ja ahvidele suukaudselt sondiga dimetüülfumaraadi suspensiooni (dimetüülfumaraat 0,8% hüdroksüpropüülmetüülselluloosis). Kroonilise toksilisuse uuring viidi läbi dimetüülfumaraadi kapslite suukaudse manustamisega koertele.

Hiirtel, rottidel, koertel ja ahvidel täheldati pärast korduvat suukaudset dimetüülfumaraadi manustamist muudatusi neerudes. Kõikidel liikidel täheldati neerutuubulite epiteelkoe regeneratsiooni, mis viitab kahjustusele. Rottidel leiti pärast eluaja vältel annustamist (2-aastane uuring) neerutuubulite hüperplaasia. Koertel, kellele manustati 11 kuu jooksul üks kord ööpäevas suukaudselt dimetüülfumaraadi annuseid, täheldati soovitatavast annusest 3 korda suurema annuse puhul (AUC alusel) kortikaalse atroofia arvatud piirini jõudmist. Ahvidel, kellele manustati 12 kuu jooksul iga päev suukaudselt dimetüülfumaraadi, täheldati soovitatavast 2 korda suuremate annuste kasutamisel (AUC alusel) üksikute rakkude nekroosi. 6-kordse soovitatava annuse kasutamisel (AUC alusel) täheldati interstitsiaalset fibroosi ja kortikaalset atroofiat. Nende andmete asjakohasus inimesele ei ole teada.

Rottidel ja koertel leiti munandites seminaalse epiteeli degeneratsioon. Rottidel ilmsid muutused ligikaudse soovitatava annuse manustamisel ja koertel 3-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) manustamisel. Nende andmete asjakohasus inimesele ei ole teada.

Kolm kuud või kauem kestnud hiirte ja rottide eesmao uuringute tulemuste leidudes sisaldusid lameepiteeli hüperplaasia ja hüperkeratoos, põletik ja lamerakuline papilloom ja kartsinoom. Inimestel ei ole näriliste eesmaole vastavat organit.

## Reproduktsioonitoksilisus

Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine isastele rottidele annustes 75, 250 ja 375 mg/kg/päevas enne paaritumist ja selle ajal ei mõjutanud kuni kõrgeima testitud annuseni (vähemalt 2-kordne soovitatav annus AUC alusel) isaste viljakust. Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine emastele rottidele annustes 25, 100 ja 250 mg/kg/päevas enne paaritumist ja selle ajal ning jätkuvalt tiinuse 7. päevani põhjustas kõrgeima testitud annuse juures (11-kordne soovitatav annus AUC alusel) indlustsükli arvu vähenemist 14 päeva kohta ja tõstis pikenenud innavaba ajaga loomade arvu. Need muutused ei mõjutanud viljakust või elujõuliste loodete arvu.

Dimetüülfumaraat imendub rottidel ja küülikutel läbi platsentaarbarjääri loote verre, uuringus oli loote ja emaslooma plasmakontsentratsiooni suhe vastavalt 0,48 kuni 0,64 ja 0,1. Väärarenguid ei tuvastatud rottidel ja küülikutel mis tahes dimetüülfumaraadi annuste juures. Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine tiinetele rottidele organogeneesi perioodil annustes 25, 100 ja 250 mg/kg/päevas põhjustas 4-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) juures kõrvaltoimeid emasloomale ning 11-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) juures vähendas loote kehakaalu ja aeglustas luustumist (pöialuud ja tagajäseme varbalülid). Eeldatakse, et madal loote kaal ja aeglustunud luustumine tuleneb sekundaarselt emaslooma toksilisusest (kehakaalu langus ja vähenenud toitumine).

Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine tiinetele küülikutele organogeneesi perioodil annustes 25, 75 ja 150 mg/kg/päevas ei avaldanud toimet embrüo-loote arengule. 7-kordse soovitatava annuse manustamine põhjustas emaslooma kehakaalu langust ja 16-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) manustamisel suurenes tiinuse enneaegsete katkemiste arv.

Dimetüülfumaraadi suukaudne manustamine rottidele tiinuse ja laktatsiooni perioodil annustes 25, 100 ja 250 mg/kg/päevas põhjustas F1-põlvkonna järglaste madalama kehakaalu ja 11-kordse soovitatava annuse (AUC alusel) juures F1-isaste sugulise küpsemise aeglustumise. Toimet F1-põlvkonna järglaste viljakusele ei olnud. Eeldatakse, et järglaste madal kehakaal tuleneb sekundaarselt emaslooma toksilisusest.

Kahes toksilisuse uuringus noortel rottidel, kellele manustati üks kord ööpäevas suu kaudu

dimetüülfumaraati alates sünnijärgsest 28. päevast kuni sünnijärgse 90. kuni 93. päevani (samaväärne ligikaudu 3 aasta vanusega ja rohkem inimestel), täheldati sarnaseid sihtorgani toksilisusi neerudes ja eesmaos, nagu oli täheldatud täiskasvanud loomadel. Esimeses uuringus ei mõjutanud dimetüülfumaraat arengut, neuroloogilist käitumist ega isas- või emasloomade fertiilsust kuni suurima annuseni 140 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 4,6-kordne inimesele soovitatav annus, mis on saadud piiratud AUC andmete põhjal laste kohta). Teises uuringus rottide noorte isasloomadega ei täheldatud samuti toimeid isasloomade reproduktiiv- ja abielunditele kuni dimetüülfumaraadi suurima annuseni 375 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 15 korda suurem eeldatavast AUC-st lastele soovitatava annuse korral). Kuid noortel isastel rottidel täheldati reieluu ja nimmelülide luukoe mineraalide sisalduse ja tiheduse vähenemist. Noortel rottidel täheldati luu densitomeetria muutusi ka pärast suukaudse dioksimeelfumaraadi manustamist, mis on samuti fumaarhappe ester, mis metaboliseerub samaks aktiivseks metaboliidiks monometüülfumaraadiks *in vivo*. Densitomeetria muutuste suhtes oli noorte rottide kõrvaltoimeteta tase ligikaudu 1,5 korda suurem eeldatavast AUC-st lastele soovitatava annuse korral. Luudele avalduva toime seos kehamassi vähenemisega on võimalik, kuid ei saa välistada ka otsese toime olemasolu. Luudel täheldatud leidude olulisus täiskasvanud patsientidele on piiratud. Olulisus laste puhul ei ole teada.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu (enterokattega pelletid)

Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumkroskarmelloos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat  
Metakrüülhappe – metüülmetakrülaadi kopolümeer (1:1)  
Metakrüülhappe – etüülakrülaadi kopolümeeri (1:1) 30% dispersioon  
Trietüülsitraat  
Talk

#### Kapsli kest

Želatiin  
Titaandioksiid (E171)  
FD&C sinine nr 2 (E132)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)

#### Kapslite trükivärv (must tint)

Šellak  
Propüleenglükool  
Ammooniumhüdroksiid  
Must raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

Pudelpakend pärast avamist 180 päeva.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

120 mg gastroresistentsed kõvakapslid: 14 gastroresistentset kõvakapslit PVC/PE/PVdC alumiinium blisterpakendites ja ühikannuse blisterpakendites ning 14 või 60 gastroresistentset kõvakapslit valgetes suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelites, millel on valge läbipaistmatu polüpropüleenist keeratav kork ja alumiiniumist induktsioontihend.

240 mg gastroresistentsed kõvakapslid: 56 või 168 gastroresistentset kõvakapslit PVC/PE/PVdC alumiinium blisterpakendites ja ühikannuse blisterpakendites ning 56 või 168 gastroresistentset kõvakapslit valgetes suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelites, millel on valge läbipaistmatu polüpropüleenist keeratav kork ja alumiiniumist induktsioontihend.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Iirimaa

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

#### Dimethyl fumarate Mylan 120 mg gastroresistentsed kõvakapslid

EU/1/22/1634/001  
EU/1/22/1634/002  
EU/1/22/1634/003  
EU/1/22/1634/004

#### Dimethyl fumarate Mylan 240 mg gastroresistentsed kõvakapslid

EU/1/22/1634/005  
EU/1/22/1634/006  
EU/1/22/1634/007  
EU/1/22/1634/008  
EU/1/22/1634/009  
EU/1/22/1634/010

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. mai 2022

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

## II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ravimil on müügiloa lõppenud



## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate  
Grange Road  
Dublin 13  
Iirimaa

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Ungari

Mylan Germany GmbH  
Benzstrasse 1, Bad Homburg  
61352 Hesse  
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg gastroresistentsed kapslid  
*dimethylis fumaras*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 120 mg dimetüülfumaraati

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Gastroresistentsed kapslid

14 gastroresistentset kapslit

14 × 1 gastroresistentset kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1634/001  
EU/1/22/1634/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood**

Lisatud on 2D-vöotkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg gastroresistentsed kapslid  
*dimethylis fumaras*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Mylan Ireland Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

*Suukaudne*

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg gastroresistentsed kapslid  
*dimethylis fumaras*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 240 mg dimetüülfumaraati

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Gastroresistentsed kapslid

56 gastroresistentset kapslit

56 × 1 gastroresistentset kapslit

168 gastroresistentset kapslit

168 × 1 gastroresistentset kapslit

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1634/005  
EU/1/22/1634/006  
EU/1/22/1634/007  
EU/1/22/1634/008

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood**

Lisatud on 2D-vöotkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg gastroresistentsed kapslid  
*dimethylis fumaras*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Mylan Ireland Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Suukaudne

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND JA PUDELI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg gastroresistentsed kapslid  
*dimethylis fumaras*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 120 mg dimetüülfumaraati

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Gastroresistentsed kapslid

14 gastroresistentset kapslit  
60 gastroresistentset kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pärast avamist: 180 päeva

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1634/003  
EU/1/22/1634/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISPAKEND JA PUDELI MÄRGISTUS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg gastroresistentsed kapslid  
*dimethylis fumaras*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kapsel sisaldab 240 mg dimetüülfumaraati

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Gastroresistentsed kapslid

56 gastroresistentset kapslit  
168 gastroresistentset kapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

Pärast avamist: 180 päeva

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1634/009  
EU/1/22/1634/010

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

Ravimil on müügiluba lõppenud

**B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### **Dimethyl fumarate Mylan 120 mg gastroresistentsed kõvakapslid** **Dimethyl fumarate Mylan 240 mg gastroresistentsed kõvakapslid** dimetüülfumaraat (*dimethylis fumaras*)

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Dimethyl fumarate Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dimethyl fumarate Mylan'i võtmist
3. Kuidas Dimethyl fumarate Mylan'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dimethyl fumarate Mylan'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Dimethyl fumarate Mylan ja milleks seda kasutatakse**

##### **Mis ravim on Dimethyl fumarate Mylan**

**Dimethyl fumarate Mylan** on ravimpreparaat, mis sisaldab toimeainet **dimetüülfumaraati**.

##### **Milleks Dimethyl fumarate Mylan'it kasutatakse**

Dimethyl fumarate Mylan'it kasutatakse 13 aastastel ja vanematel patsientidel ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi (*sclerosis multiplex*, SM) raviks. SM on pikaajaline seisund, mis mõjutab kesknärvisüsteemi (KNS), sealhulgas peaaaju ja seljaaju. Ägenemiste ja remissioonidega kulgevat SMi iseloomustavad korduvad kesknärvisüsteemi atakkide (ägenemised) tekkimise sümptomid. Sümptomid on igal patsiendil erinevad, aga tavaliselt väljenduvad kõndimishäiretes, tasakaaluhäiretes ja nägemishäiretes (nt hägune või topeltnägemine). Need sümptomid võivad ataki möödumisel täielikult kaduda, kuid mõned häired võivad jääda püsima.

##### **Kuidas Dimethyl fumarate Mylan toimib**

Dimethyl fumarate Mylan tundub aitavat, kaitses teie pea- ja seljaaju organismi kaitsesüsteemi rünnakute eest. See võib ka edasi lükata teie SMi jätkuvat halvenemist.

#### **2. Mida on vaja teada enne Dimethyl fumarate Mylan'i võtmist**

##### **Dimethyl fumarate Mylan'it ei tohi võtta**

- **kui olete dimetüülfumaraadi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;**
- **kui on kahtlus, et te põete harva esinevat ajuinfektsiooni, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML), või kui PML-i diagnoos on kinnitust leidnud.**

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Dimethyl fumarate Mylan võib mõjutada teie **valgete vereliblede hulka, neere ja maksa**. Enne Dimethyl fumarate Mylan'i võtmist teeb arst teile vereanalüüsi, et kontrollida valgeliblede arvu ning veendub, et teie neerud ja maks töötavad korralikult. Ravi käigus teeb arst neid analüüse perioodiliselt. Kui ravi ajal teie valgete vereliblede hulk väheneb, võib arst kaaluda täiendavate uuringute tegemist või ravi lõpetamist.

**Teatage enne Dimethyl fumarate Mylan'i võtmist arstile, kui teil on:**

- raske **neeruhaigus**
- raske **maksahaigus**
- **mao- või soolehaigus**
- tõsine **infektsioon** (näiteks kopsupõletik)

Ravi ajal Dimethyl fumarate Mylan'iga võib tekkida *herpes zoster* (vöötohatis). Mõnel juhul on esinenud tõsisemaid tüsistusi. **Peate kohe teatama oma arstile**, kui arvate, et teil on ükskõik millised vöötohatise sümptomid.

Kui te arvate, et teie hulgiskleroos ägeneb (nt nõrkus või nägemishäired) või kui te märkate mis tahes uusi sümptomeid, rääkige neist kohe arstile, kuna need võivad olla harva esineva ajuinfektsiooni, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiks (PML), sümptomid. PML on tõsine seisund, mis võib lõppeda surmaga või põhjustada raske puude.

On teatatud harvaesinevast, kuid tõsisest neeruhaigusest (Fanconi sündroom) dimetüülfumaraati sisaldavate ravimite kasutamisel kombinatsioonis teiste fumaarhappe estritega, mida kasutatakse psoriaasi (teatud nahahaigus) raviks. Kui märkate, et urineerite rohkem, teil on suurem janu ja jootes tavalisest rohkem, teie lihased tunduvad olevat nõrgemad, te murrate mõne luu või teil on valud, rääkige oma arstiga võimalikult kiiresti, et seda saaks edasi uurida.

## Lapsed ja noorukid

Eespool loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka laste kohta. Dimethyl fumarate Mylan'it võib kasutada 13-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel. Alla 10-aastaste laste kohta andmed puuduvad.

## Muud ravimid ja Dimethyl fumarate Mylan

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, täpsemalt:

- ravimid, mis sisaldavad psoriaasi raviks kasutatavaid fumaarhappe estreid (fumaraate);
- **keha immuunsüsteemi mõjutavad ravimid**, sealhulgas **muud SM-i raviks kasutatavad ravimid**, näiteks fingolimood, natalizumab, teriflunomiid, alemtuzumab, okrelizumab või kladribiin, või mõni tavapärast kasutatav **vähiravim** (rituksimab või mitoksantroon);
- **neerufunktsiooni mõjutavad ravimid**, sealhulgas mõned **antibiootikumid** (kasutatakse infektsioonide raviks), „**vett välja ajavad tabletid**“ (diureetikumid), **teatud tüüpi valuvaigistid** (nagu näiteks ibuprofeen ja teised sarnased põletikuvastased ravimid ning ilma retseptita ostetud ravimid) ja **liitiumi** sisaldavad ravimid;
- Dimethyl fumarate Mylan'i võtmine koos teatud tüüpi vaktsiinidega (*elusvaktsiinid*) võib põhjustada põletiku tekkimist ning seetõttu tuleb vaktsineerimist vältida. Teie arst annab nõu, kas tuleb manustada teist tüüpi vaktsiine (mitte-elusvaktsiine).

## Dimethyl fumarate Mylan koos alkoholiga

Rohkem kui väikese koguse (rohkem kui 50 ml) kangete alkoholsete jookide (rohkem kui 30% alkoholi mahu kohta, näiteks piiritused) tarbimist tuleb vältida tunni aja jooksul enne või pärast Dimethyl fumarate Mylan'i võtmist, sest alkoholil võib tekkida koostoime selle ravimiga. See võib põhjustada maopõletikku (*gastrit*), eriti inimestel, kellel on eelsoodumus gastriidi tekkimiseks.



## **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### Rasedus

Kui te olete rase, siis ärge kasutage Dimethyl fumarate Mylan'it enne nõupidamist oma arstiga.

### Imetamine

Ei ole teada, kas Dimethyl fumarate Mylan'i toimeaine eritub rinnapiima. Dimethyl fumarate Mylan'it ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal. Teie arst aitab otsustada, kas te peaksite lõpetama imetamise või lõpetama Dimethyl fumarate Mylan'i kasutamise. See sõltub imetamise kasulikkusest teie lapsele ja teie jaoks ravist saadava kasu hindamisest.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Dimethyl fumarate Mylan'i mõju autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole teada. Dimethyl fumarate Mylan ei mõjuta eeldatavalt teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

## **Dimethyl fumarate Mylan sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Dimethyl fumarate Mylan'it võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### **Algannus**

#### **120 mg kaks korda ööpäevas**

Algannus võtta esimese 7 päeva jooksul, seejärel võtta tavapärane annus.

### **Tavaline annus**

#### **240 mg kaks korda ööpäevas.**

Dimethyl fumarate Mylan on suukaudseks kasutamiseks.

**Neelake kapsel alla tervelt**, vähese veega. Ärge jagage, purustage, lahustage, imege ega närige kapslit, sest see võib suurendada mõnda kõrvaltoimet.

**Võtke Dimethyl fumarate Mylan'it koos toiduga** – see võib vähendada mõne väga sagedase kõrvaltoime ilmnemist (loetletud lõigus 4).

## **Kui te võtate Dimethyl fumarate Mylan'it rohkem, kui ette nähtud**

**Teatage kohe oma arstile**, kui olete võtnud liiga palju kapsleid. Teil võivad tekkida kõrvaltoimed, mis sarnanevad allpool lõigus 4 kirjeldatule.

## Kui te unustate Dimethyl fumarate Mylan'it võtta

**Ärge võtke kahekordset annust**, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Võtmata jäänud annuse võite võtta, kui annuste vahele jääb vähemalt 4 tundi. Muul juhul oodake järgmise plaanipärase annuseni.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### Tõsised kõrvaltoimed

Dimethyl fumarate Mylan võib vähendada lümfotsüütide (teatud tüüpi valged verelibled) arvu. Valgete vereliblede vähesus võib suurendada teie infektsiooniriski, sh riski harvaesineva ajuinfektsiooni – progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) – tekkeks. PML võib lõppeda surmaga või põhjustada raske puude. PML-i on esinenud pärast ühe- kuni viieaastast ravi, mille tõttu peab teie arst kogu raviperioodi vältel pidevalt jälgima teie vere valgeliblede arvu ning te ise peate olema tähelepanelik allpool kirjeldatud PML-i võimalike sümptomite tekke suhtes. PML-i tekke risk võib olla suurem, kui olete varem võtnud mõnda immuunsüsteemi talitlust kahjustavat ravimit.

PML-i sümptomid võivad sarnaneda *sclerosis multiplex*'i ägenemisega. Sümptomiteks võivad olla ühe kehapoolse nõrkuse teke või süvenemine; kohmakus, nägemise, mõtlemise või mälu muutused; segasus või isiksusemuutused või kõne- ja suhtlusraskused, mis kestavad kauem kui mõni päev. Seetõttu on väga oluline rääkida oma arstiga niipea kui võimalik, kui tunnete Dimethyl fumarate Mylan'i ravi ajal, et teie *sclerosis multiplex* ägeneb või kui märkate mis tahes uusi sümptomeid. Samuti rääkige oma partneri või hooldajatega ning teavitage neid oma ravist. Teil võib tekkida sümptomeid, mida te ise ei märka.

→ **Helistage kohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist neist sümptomitest**

### Rasked allergilised reaktsioonid

Raskete allergiliste reaktsioonide esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel (teadmata).

Näo või keha punaseks muutumine (*õhetus*) on väga sage kõrvaltoime. Aga kui õhetusega kaasneb punetav lööve või nõgestõbi ja teil tekib midagi järgmistest sümptomitest:

- näo, huulte, suu või keele turse (*angioödeem*)
- vilisev hingamine, hingamisraskused või õhupuudus (*düspnoe, hüüpoksia*)
- pearinglus või teadvusekaotus (*hüüpotsensioon*)

siis võib see viidata raskele allergilisele reaktsioonile (*anafülaksia*).

→ **Lõpetage Dimethyl fumarate Mylan'i võtmine ja helistage kohe arstile**

### Väga sagedased kõrvaltoimed

Võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st:

- näo või keha punaseks muutumine, sooja-, kuuma-, põletustunne või kihelus (*õhetus*);
- kõhulahtisus (*diarröa*);
- halb enesetunne (*iiveldus*);
- kõhuvalu või kõhukrambid.

→ **Ravimi võtmine koos toiduga** aitab vähendada ülalloetletud kõrvaltoimeid

Ketoonide nimelised ained, mida keha loomulikult teel toodab, ilmnevad väga sagedasti uriinianalüüsidest ravi ajal Dimethyl fumarate Mylan'iga.

**Rääkige oma arstiga**, kuidas nende kõrvaltoimetega toime tulla. Teie arst võib vähendada annust. Ärge vähendage annust enne nõupidamist oma arstiga.

### Sagedased kõrvaltoimed

Võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st:

- soolestiku limaskesta põletik (*gastroenteriit*);
- süda on paha (*oksendamine*);
- seedehäire (*düspepsia*);
- mao limaskesta põletik (*gastriit*);
- seedetraktiga seotud häired;
- põletustunne;
- kuumahood, kuumatunne;
- kihelev nahk (*pruuritus*);
- lööve;
- sügelevad, roosad või punased laigud nahal (*erüteem*);
- juuste väljalangemine (*alopeetsia*).

### Kõrvaltoimed, mis võivad ilmned teie vere- või uriinianalüüsis

- madal valgeliblede arv veres (*lümfopeenia, leukopeenia*). Valgete vereliblede arvu langus võib tähendada, et teie organism on vähemvõimeline infektsiooniga võitlemisel. Kui teil on tõsine infektsioon (nagu näiteks kopsupõletik), võtke koheselt ühendust oma arstiga;
- valk (*albumiin*) uriinis;
- maksaensüümide (*ALAT, ASAT*) aktiivsuse tõus veres.

### Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st:

- allergilised reaktsioonid (*ülitundlikkus*);
- trombotsüütide arvu vähenemine.

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- maksapõletik ja maksaensüümide (*ALAT või ASAT koos bilirubiiniga*) aktiivsuse suurenemine;
- *herpes zoster* (vöötohatis) järgmiste sümptomitega: nahal on tekkinud villid, põletustunne, sügelus või valulikkus, tüüpiliselt ülakeha ühel poolel või näol, ning teised sümptomid, nagu palavik ja nõrkus infektsiooni algfaasis, millele järgnevad tuimus, sügelus või punased laigud koos tugeva valuga;
- nohu (rinorröa).

### Lapsed (13-aastased ja vanemad) ja noorukid

Eespool loetletud kõrvaltoimed on kohaldatavad ka laste ja noorukite suhtes.

Mõningaid kõrvaltoimeid esines lastel ja noorukitel täiskasvanutega võrreldes sagedamini, nt peavalu, kõhuvalu või kõhukrampe, oksendamist, kurguvalu, köha ja valulikke menstruaatsioone.

### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Dimethyl fumarate Mylan'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast tähist „EXP“ või pudelil pärast „Pärast avamist: 180 päeva“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Dimethyl fumarate Mylan sisaldab

Toimeaine on dimetüülfumaraat

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg: Üks kapsel sisaldab 120 mg dimetüülfumaraati.

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg: Üks kapsel sisaldab 240 mg dimetüülfumaraati.

Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, talk, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, trietüültsitraat, metakrüülhappe – metüülmetakrülaadi kopolümeer (1:1), metakrüülhappe – etüülakrülaadi kopolümeeri (1:1) 30% dispersioon, želatiin, titaandioksiid (E171), briljantsinine FD&C nr 2 (E132), kollane raudoksiid (E172), šellak, propüleenglükool, ammoniumhüdrosiid ja must raudoksiid (E172).

### Kuidas Dimethyl fumarate Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg gastroresistentsed kõvakapslid on sinirohelist ja valged gastroresistentsed kõvakapslid, millele on trükitud „MYLAN“ ja selle alla „DF-120“, mis sisaldavad valgeid kuni valkjaid enterokattega pelleteid, ning need on müügil blisterpakendites, mis sisaldavad 14 gastroresistentset kõvakapslit, ühikannuse blisterpakendites, mis sisaldavad 14 gastroresistentset kõvakapslit, ja plastpudelites, mis sisaldavad 14 või 60 gastroresistentset kõvakapslit.

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg gastroresistentsed kõvakapslid on sinirohelist gastroresistentsed kõvakapslid, millele on trükitud „MYLAN“ ja selle alla „DF-240“, mis sisaldavad valgeid kuni valkjaid enterokattega pelleteid, ning need on müügil blisterpakendites, mis sisaldavad 56 või 168 kapslit, ühikannuse blisterpakendites, mis sisaldavad 168 kapslit, ja plastpudelites, mis sisaldavad 56 või 168 gastroresistentset kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Iirimaa

## **Tootjad**

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate  
Grange Road  
Dublin 13  
Iirimaa

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom, 2900  
Ungari

Mylan Germany GmbH  
Benzstrasse 1, Bad Homburg  
61352 Hesse  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

### **België/Belgique/Belgien**

ViatrixTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

ViatrixTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

### **Magyarország**

Viatrix Healthcare Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

### **Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

### **Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

### **Eesti\***

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

### **Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

### **España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U  
Tel: + 34 900 102 712

### **Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

### **France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

### **Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 00

**Hrvatska**

Viatri Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Iirimaa**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatri Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatri d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatri Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatri OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatri AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.