

Vaistinis preparatas neberegiuotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg

Kiekvienoje kapsulėje yra 120 mg dimetilfumarato (*dimethylis fumaras*).

Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg

Kiekvienoje kapsulėje yra 240 mg dimetilfumarato (*dimethylis fumaras*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Skrandyje neiri kietoji kapsulė

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg: kietosios želatininės kapsulės, 19 mm ilgio, su baltos spalvos korpusu ir šviesiai žalios spalvos dangteliu, su užrašu „120 mg“ ant korpuso.

Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg: kietosios želatininės kapsulės, 23 mm ilgio, šviesiai žalios spalvos, su užrašu „240 mg“ ant korpuso.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Dimethyl fumarate Polpharma skirtas suaugusiems ir vaikams (13 metų amžiaus ir vyresniems), recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės (RRIS) gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradėdamas nuolatos stebint gydytojui, turinčiam išsėtinės sklerozės gydymo patirties.

Dozavimas

Pradinė dozė yra po 120 mg du kartus per parą. Po 7 dienų dozė didinama iki rekomenduojamos po 240 mg du kartus per parą skiriamos palaikomosios dozės (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu pacientas praleido dozę, negalima vartoti dvigubos dozės. Praleistą dozę pacientas gali suvartoti, jei iki kitos dozės vartojimo lieka bent 4 valandų laikotarpis. Priešingu atveju pacientas turi palaukti, kol ateis laikas išgerti kitą įprastą dozę.

Laikina sumažinus dozę iki po 120 mg du kartus per parą, nepageidaujamos reakcijos, susijusios su odos paraudimu ir virškinimo trakto sutrikimais, gali pasireikšti rečiau. Per 1 mėnesį reikėtų vėl pradėti vartoti rekomenduojamą palaikomąją dozę po 240 mg du kartus per parą.

Dimethyl fumarate Polpharma reikia vartoti valgio metu (žr. 5.2 skyrių). Tokiu atveju vaistinis preparatas geriau toleruojamas tiems pacientams, kuriems pasireiškia odos paraudimas ar nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos (žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Atliekant klinikinius dimetilfumarato tyrimus dalyvavo ribotas 55 metų ir vyresnių pacientų skaičius, o 65 metų ir vyresnių pacientų skaičius buvo nepakankamas, kad būtų galima nustatyti, ar jų organizmo atsakas skiriasi nuo jaunesnių pacientų (žr. 5.2 skyrių). Remiantis veikliosios medžiagos veikimo būdu, teorinių priešasčių senyviems pacientams skirti kitokią dozę nėra.

Sutrikusi inkstų ir kepenų funkcija

Dimetilfumarato poveikis pacientams, kuriems sutrikusi inkstų arba kepenų veikla, nebuvo ištirtas. Remiantis klinikinės farmakologijos tyrimų duomenimis, vaistinio preparato dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Būtina imtis atsargumo priemonių gydant pacientus, sergančius sunkiu inkstų arba sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Dozavimas suaugusiesiems bei 13 metų amžiaus ir vyresniems vaikams yra toks pat. Turimi duomenys pateikiami 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Duomenų apie vartojimą 10-12 metų amžiaus vaikams yra nedaug. Dimetilfumarato saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 10 metų amžiaus vaikams dar neištirti.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Kapsulę reikia nuryti visą. Kapsulės ar jos turinio negalima smulkinti, dalyti, tirpinti, čiulpti ar kramtyti, nes enterinė granulių plėvelė saugo žarnyną nuo sudirginimo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Įtarta arba patvirtinta progresuojanti daugiažidninė leukoencefalopatija (PDL).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujo ir laboratoriniai tyrimai

Klinikiniuose tyrimuose pacientams, kurie buvo gydyti dimetilfumaratu, buvo nustatyta laboratorinių inkstų tyrimų rezultatų pokyčių (žr. 4.8 skyrių). Klinikinė šių pokyčių reikšmė nežinoma. Inkstų funkcijos rodmenis (pvz., kreatinino kiekį, šlapalo kiekį kraujyje ir šlapimo tyrimą) rekomenduojama iširti prieš pradėnant skirti gydymą, praėjus 3 bei 6 mėnesiams nuo gydymo pradžios, o po to kas 6-12 mėnesių ir kai kliniškai reikalinga.

Gydant dimetilfumaratu, vaistinis preparatas gali sukelti kepenų pažeidimų, tarp jų kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą (≥ 3 kartus viršijantį viršutinę normos ribą (VNR)) ir bendrojo bilirubino kiekio padidėjimą (≥ 2 kartus viršijantį VNR). Pokyčiai gali pasireikšti iš karto, po kelių savaitių arba vėliau. Pastebėta, kad nepageidaujamos reakcijos išnyko nutraukus gydymą. Aminotransferazių (pvz., alanino aminotransferazės (ALT), aspartato aminotransferazės (AST)) aktyvumo ir bendrojo bilirubino kiekio serume rodmenis rekomenduojama iširti prieš pradėnant gydymą ir gydymo metu, kai kliniškai reikalinga.

Pacientams, kurie buvo gydyti dimetilfumaratu, gali pasireikšti limfopenija (žr. 4.8 skyrių). Prieš skiriant gydymą dimetilfumaratu, privalo būti atliktas bendrasis kraujo tyrimas, įskaitant limfocitus. Jei nustatoma, kad limfocitų kiekis yra mažiau normos ribų, prieš pradėnant gydymą dimetilfumaratu būtina nuodugniai įvertinti galimas priežastis. Dimetilfumarato poveikis pacientams, kurių limfocitų skaičius kraujyje buvo sumažėjęs iki tyrimo pradžios, nebuvo ištirtas, todėl gydant šiuos pacientus reikia laikytis atsargumo priemonių. Dimetilfumarato negalima skirti pacientams, kuriems yra sunki limfopenija (limfocitų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$).

Praėjus gydymą, bendrąjį kraujo tyrimą, įskaitant limfocitus, privaloma atlikti kas 3 mėnesius.

Pacientus, kuriems yra limfopenija, rekomenduojama atidžiau stebėti dėl padidėjusios progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) rizikos:

- Dėl padidėjusios PDL rizikos dimetilfumarato vartojimą reikia nutraukti pacientams, kuriems užsitęsusiai sunki limfopenija (limfocitų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$) tęsiasi ilgiau nei 6 mėnesius.
- Pacientams, kuriems nuolatinis vidutinio sunkumo absoliutaus limfocitų skaičiaus sumažėjimas nuo $\geq 0,5 \times 10^9/l$ iki $< 0,8 \times 10^9/l$ tęsiasi ilgiau nei 6 mėnesius, gydymo dimetilfumaratu naudoti ir rizikos santykį reikia įvertinti iš naujo.
- Pacientams, kurių limfocitų skaičius yra mažesnis nei apatinė normos riba (ANR), nustatyta pagal vietinės laboratorijos normos intervalo ribas, rekomenduojama reguliariai stebėti absoliutų limfocitų skaičių. Reikia atsižvelgti į papildomus veiksnius, kurie gali toliau didinti individualią PDL riziką (žr. tolesnį poskyrį apie PDL).

Limfocitų skaičių būtina stebėti tol, kol jis atsistato (žr. 5.1 skyrių). Šiam skaičiui atsistačius ir nesant alternatyvių gydymo galimybių, sprendimai atnaujinti ar neatnaujinti gydymą dimetilfumaratu po to, kai jis buvo nutrauktas, turi remtis klinikišku sprendimu.

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT)

Prieš pradėdamas gydymą dimetilfumaratu, turi būti prieinami pradinio MRT tyrimo (paprastai atlikto ne seniau nei prieš 3 mėnesius) duomenys, kuriais būtų galima remtis. Tolesnių MRT skenavimo procedūrų poreikis turi būti svarstomas atsižvelgiant į nacionalines ir vietines rekomendacijas. MRT gali būti svarstoma kaip atidesnio pacientų, kuriems manomai yra didesnė rizika susirgti PDL, stebėjimo proceso dalis. Jei kliniškai įtariama, kad pacientas serga PDL, diagnostikos tikslais būtina nedelsiant atlikti MRT tyrimą.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Buvo pranešta apie PDL dimetilfumaratu gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). PDL yra oportunistinė infekcija, sukeliama Džono-Kaningemo viruso (*John-Cunningham virus, JCV*), kuri gali būti mirtina arba gali sukelti sunkią negalią.

PDL atvejų pasireiškė vartojant dimetilfumaratą ir kitus vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra fumaratų, pacientams, kuriems buvo limfopenija (limfocitų skaičius žemiau ANR). Atrodo, kad užsitęsusiai vidutinio sunkumo arba sunki limfopenija didina PDL riziką vartojant dimetilfumarato, tačiau rizikos negalima atmesti ir pacientams, kuriems yra lengva limfopenija.

Toliau pateikiami papildomi veiksniai, kurie gali prisidėti prie padidėjusios PDL rizikos sergant limfopenija.

- Gydymo dimetilfumaratu trukmė. PDL atvejai pasireiškė po maždaug 1–5 metų gydymo, nors konkretus ryšys su gydymo trukme nėra žinomas.
- Labai sumažėję CD4+ ir ypač CD8+ T ląstelių kiekiai, kurie yra svarbūs imunologinei apsaugai (žr. 4.8 skyrių).
- Ankstesnis gydymas imunosupresantais ar imunomoduliatoriais (žr. toliau).

Gydytojai turėtų įvertinti savo pacientus, kad nustatytų, ar simptomai rodo neurologinę disfunkciją ir, jei taip, ar šie simptomai yra būdingi IS, ar galbūt rodo PDL.

Atsiradus pirmam PDL būdingam požymiui arba simptomui, reikia nutraukti gydymą dimetilfumaratu ir atlikti atitinkamus diagnostinius įvertinimus, įskaitant JCV DNR nustatymą smegenų skystyje kiekybinę polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu. PDL simptomai gali būti panašūs į IS paūmėjimo simptomus. Būdingi su PDL susiję simptomai yra įvairūs, progresuojantys per kelias dienas ar savaites, jie apima progresuojantį silpnumą vienoje kūno pusėje arba galūnių nerangumą, regos sutrikimą ir mąstymo, atminties bei orientacijos pokyčius, sukeliančius sumišimą ir asmenybės pokyčius. Gydytojai turėtų ypač atidžiai stebėti, ar nėra PDL galinčių reikšti simptomų, kurių pacientas gali nepastebėti. Pacientams taip pat reikia rekomenduoti informuoti savo partnerį ar globėjus apie savo gydymą, nes jie gali pastebėti simptomus, kurių pats pacientas nepastebi.

PDL gali išsivystyti tik esant JCV infekcijai. Reikia atsižvelgti į tai, kad limfopenijos įtaka antikūnų prieš JCV tyrimo kraujo serume tikslumui dimetilfumaratu gydytiems pacientams tirta nebuvo. Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad neigiamas antikūnų prieš JCV tyrimas (esant normaliam limfocitų skaičiui) nereiškia, kad nėra paskesnės JCV infekcijos galimybės. Jeigu pacientui išsivysto PDL, dimetilfumarato vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Ankstesnis gydymas imunosupresiniais arba imunomoduliaciniais vaistiniais preparatais

Tyrimų, skirtų dimetilfumarato veiksmingumui ir saugumui įvertinti, kai pacientams gydymas kitais ligą modifikuojančiais vaistiniais preparatais buvo keičiamas į gydymą dimetilfumaratu, neatlikta. Yra galima ankstesnio gydymo imunosupresiniais vaistiniais preparatais įtaka PDL vystymuisi dimetilfumaratu gydomiems pacientams.

PDL atvejai pasireiškė pacientams, kurie anksčiau buvo gydomi natalizumabu, kurio keliama PDL rizika yra nustatyta. Gydytojai turėtų žinoti, kad PDL atvejais, pasireiškusiais neseniai nutraukus natalizumabo vartojimą, limfopenijos gali nebūti.

Be to, dauguma patvirtintų PDL atvejų, vartojant dimetilfumaratą, pasireiškė pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas imunomoduliacinis gydymas.

Kai pacientams gydymas kitais ligą modifikuojančiais vaistiniais preparatais yra keičiamas į gydymą dimetilfumaratu, būtina atsižvelgti į kitų vaistinių preparatų pusinės eliminacijos laiką ir veikimo mechanizmą, kad būtų išvengta papildomo imuninio poveikio, tuo pačiu sumažinant išsėtinės sklerozės (IS) ligos reaktivacijos riziką. Prieš skiriant dimetilfumaratą ir reguliariai gydymo metu rekomenduojama atlikti bendrąjį kraujo tyrimą (žr. ankstesnį poskyrį „Kraujo ir laboratoriniai tyrimai“).

Sunkūs inkstų ir kepenų veiklos sutrikimai

Dimetilfumarato poveikis nebuvo tirtas pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, todėl gydant šiuos pacientus reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.2 skyrių).

Sunkios formos aktyvi virškinimo trakto liga

Dimetilfumarato poveikis nebuvo tirtas pacientams, sergantiems sunkios formos aktyvia virškinimo trakto liga, todėl gydant šiuos pacientus reikia laikytis atsargumo priemonių.

Odos paraudimas

Klinikinių tyrimų metu odos paraudimas pasireiškė 34 % dimetilfumaratu gydytų pacientų. Daugumai pacientų odos paraudimas buvo lengvas arba vidutinio sunkumo. Tyrimų su sveikais savanoriais duomenys rodo, kad tikėtina, jog su dimetilfumaratu susijusį odos paraudimą sukelia prostaglandinas. Trumpas gydymo 75 mg dozės ne enterine plėvele dengtomis acetilsalicilo rūgšties tabletėmis kursas gali būti naudingas pacientams, kuriems pasireiškia netoleruojamas odos paraudimas (žr. 4.5 skyrių). Dviejų tyrimų su sveikais savanoriais metu vaistinio preparato vartojimo laikotarpiu ilgainiui odos paraudimas pasireiškė rečiau ir jo intensyvumas buvo mažesnis.

3 pacientams iš visų 2 560 klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių ir dimetilfumaratu gydytų pacientų, pasireiškė sunkūs odos paraudimo simptomai, kurie galimai buvo padidėjusio jautrumo arba anafilaktoidinės reakcijos. Šie reiškiniai nebuvo pavojingi gyvybei, tačiau pacientai buvo hospitalizuoti. Gydytojai ir pacientai turėtų žinoti apie tokią galimybę pasireiškus sunkiai odos paraudimo reakcijai (žr. 4.2, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Anafilaksmės reakcijos

Dimetilfumaratui patekus į rinką, po dimetilfumarato vartojimo buvo nustatyti anafilaksijos ar anafilaktoidinės reakcijos atvejai. Jų simptomai gali būti dispnėja, hipoksija, hipotenzija, angioneurozinė edema, bėrimas arba dilgėlinė. Dimetilfumarato sukeltos anafilaksijos mechanizmas nežinomas. Reakcijos paprastai pasireiškia po pirmosios dozės vartojimo, tačiau taip gali pasireikšti bet kada gydymo metu, ir jos gali būti sunkios bei pavojingos gyvybei. Pacientams reikia nurodyti nutraukti dimetilfumarato vartojimą ir kreiptis skubios medicininės pagalbos, jei pasireiškė anafilaksijos požymių arba simptomų. Negalima pradėti gydymo iš naujo (žr. 4.8 skyrių).

Infekcijos

III fazės placebo kontroliuojamuose tyrimuose infekcijų dažnis (60 % palyginti su 58 %) ir sunkių infekcijų dažnis (2 % palyginti su 2 %) buvo panašūs tarp pacientų, kuriems buvo skiriamas atitinkamai dimetilfumaratas arba placebo. Tačiau dėl imunomoduliacinių dimetilfumarato savybių (žr. 5.1 skyrių), jei pacientui pasireiškia sunki infekcija, būtina apsvarstyti, ar nereikėtų laikinai

nutraukti gydymo dimetilfumaratu, ir pakartotinai įvertinti naudą bei riziką prieš atnaujinant gydymą. Dimetilfumaratą vartojantiems pacientams turi būti paaiškinta, kad apie infekcijos simptomus reikia pranešti gydytojui. Sunkiomis infekcijomis sergantys pacientai neturi būti pradedami gydyti dimetilfumaratu, kol infekcija (-os) nebus išgydyta (-os).

Sunkios infekcijos nebuvo dažnesnės pacientams, kurių limfocitų kiekis buvo $< 0,8 \times 10^9/l$ arba $< 0,5 \times 10^9/l$ (žr. 4.8 skyrių). Jei gydymas tęsiamas vidutinio sunkumo arba sunkios ilgalaikės limfopenijos atveju, negalima atmesti oportunistinės infekcijos, įskaitant PDL, rizikos (žr. 4.4 skyriaus poskyryje apie PDL).

Juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) infekcijos

Vartojant dimetilfumaratą pasitaikė juostinės pūslelinės atvejų. Dauguma atvejų buvo nesunkūs, tačiau buvo pranešta apie sunkius atvejus, įskaitant išsėjęsias juostinę pūslelinę, juostinės pūslelinės sukeltą akių ligą, juostinės pūslelinės sukeltą ausų ligą, juostinės pūslelinės neurologinę infekciją, juostinės pūslelinės sukeltą meningoencefalitą ir juostinės pūslelinės sukeltą meningomielitą. Šie atvejai gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu. Stebėkite dimetilfumaratą vartojančius pacientus, ar nėra juostinės pūslelinės požymių ir simptomų, ypač kai yra pranešta apie jiems kartu esančią limfocitopeniją. Pasireiškus juostinei pūslelinei, reikia skirti tinkamą juostinės pūslelinės gydymą. Apsvarstykite galimybę pertraukti pacientų, kuriems yra sunkių infekcijų, gydymą dimetilfumaratu, kol infekcija bus išgydyta (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo pradžia

Gydymą dimetilfumaratu reikia pradėti palaipsniui, kad mažiau pasireikštų odos paraudimas ir nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos (žr. 4.2 skyrių).

Fankoni (Fanconi) sindromas

Buvo pranešta apie Fankoni sindromo atvejus, pasireiškusius vartojant vaistinį preparatą, kurio sudėtyje yra dimetilfumarato kartu su kitais fumaro rūgšties esteriais. Ankstyva Fankoni sindromo diagnozė ir gydymo dimetilfumaratu nutraukimas yra svarbūs siekiant išvengti inkstų funkcijos sutrikimo ir osteomaliacijos pradžios, nes sindromas paprastai būna grįžtamas. Svarbiausi požymiai yra proteinurija, gliukozurija (kai cukraus koncentracijos kraujyje yra normalios), hiperaminoacidurija ir fosfaturija (gali būti kartu su hipofosfatemija). Progresavimas gali pasireikšti tokiais simptomais, kaip poliurija, polidipsija ir proksimalinių raumenų silpnumas. Retais atvejais gali pasireikšti hipofosfateminė osteomaliacija su nelokalizuotu kaulų skausmu, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujo serume ir stresiniai lūžiai. Svarbu, kad Fankoni sindromas gali pasireikšti nesant padidėjusioms kreatinino koncentracijoms ar mažam glomerulų filtravimo greičiui. Jeigu simptomai neaiškūs, reikia apsvaistyti Fankoni sindromo tikimybę ir atlikti atitinkamus tyrimus.

Vaikų populiacija

Saugumo savybės vaikams yra kokybiškai panašios kaip ir suaugusiesiems, todėl išpėjimai ir atsargumo priemonės taip pat taikomi vaikams. Kiekybinius saugumo savybių skirtumus žr. 4.8 skyriuje.

Ilgalaikis dimetilfumarato saugumas vaikų populiacijoje dar neištirtas.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dimetilfumarato poveikis nebuvo tirtas jo skiriant kartu su priešnavikiniais ar slopinančiais imunitetą vaistiniais preparatais, todėl skiriant kartu su kitais vaistiniais preparatais reikia laikytis atsargumo priemonių. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo išsėtine skleroze sergantys pacientai, duomenimis, ligos paūmėjimo gydymas kartu skiriant trumpą intraveninių kortikosteroidų kursą nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingu infekcijų dažnio padidėjimu.

Gydymo dimetilfumaratu metu galima apsvaistyti galimybę kartu skirti negyvasias vakcinas pagal nacionalinį profilaktinių skiepų kalendorių. Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo iš viso

71 pacientas, sergantis recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze, pacientams, vartojusiems dimetilfumarato po 240 mg du kartus per parą mažiausiai 6 mėnesius (n = 38) arba nepegiliuotą interferoną mažiausiai 3 mėnesius (n = 33), susidarė panašus imuninis atsakas (apibrėžiamas kaip titro prieš vakcinaciją iki titro po vakcinacijos padidėjimas ≥ 2 kartus) į stabiligės anatoksina (imuninį atsaką sukeltantį (angl. *recall*) antigeną) ir konjuguotą polisacharidinę vakciną nuo C serogrupių meningokokų sukeltamų infekcijų (neoantigeną), o imuninis atsakas į skirtingų serotipų nekonjuguotą 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną (nuo T ląstelių nepriklausomą antigeną) abiejose gydymo grupėse skyrėsi. Teigiamas imuninis atsakas, apibrėžiamas kaip antikūnų į tris vakcinas titro padidėjimas ≥ 4 kartus, abiejose gydymo grupėse buvo pasiektas mažiau tiriamųjų. Buvo nustatytas mažas atsako į stabiligės anatoksina ir 3 serotipo pneumokokinį polisacharidą skaitinis skirtumas nepegiliuoto interferono naudai.

Klinikinių duomenų apie gyvųjų susilpnintų vakcinų veiksmingumą ir saugumą dimetilfumaratą vartojantiems pacientams nėra. Gyvosios vakcinos gali padidinti klinikinių infekcijų pasireiškimo riziką ir neturėtų būti skiriamos dimetilfumaratu gydomiems pacientams, išskyrus išimtinus atvejus, kai šią galimą riziką nusveria rizika, atsirandanti, jei asmuo nebūtų paskiepytas.

Gydymo dimetilfumaratu metu reikėtų vengti tuo pačiu metu vartoti kitų fumarato rūgšties darinių (išorinio ar sisteminio poveikio).

Žmogaus organizme dimetilfumaratas, prieš jam patenkant į sisteminę kraujotaką, yra ekstensyviai metabolizuojamas esterazių ir toliau papildomai metabolizuojamas trikarboksilo rūgšties cikle, nedalyvaujant citochromo P450 (CYP) sistemai. Atlikus *in vitro* CYP slopinimo ir stimuliavimo tyrimus, poveikio P-glikoproteinui tyrimą ar dimetilfumarato ir monometilfumarato (pirminio dimetilfumarato metabolito) jungimosi prie baltymų tyrimus, galima rizika, kylanti iš sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, nebuvo pastebėta.

Paprastai išsėtine skleroze sergantiems pacientams skiriami vaistiniai preparatai – į raumenis švirkščiami interferonas beta-1a ir glatiramero acetatas – buvo kliniškai tiriami siekiant nustatyti galimą sąveiką su dimetilfumaratu ir buvo nustatyta, kad dimetilfumarato farmakokinetikos savybės nepakito.

Tyrimų su sveikais savanoriais duomenys rodo, kad tikėtina, jog su dimetilfumaratu susijusį odos paraudimą sukelia prostaglandinas. Dviejų atliktų tyrimų su sveikais savanoriais metu atitinkamai 4 dienas ir 4 savaites vartojant 325 mg (arba lygiavertės) dozės ne enterine plėvele dengtą acetilsalicilo rūgšties tabletę 30 minučių prieš vartojant dimetilfumaratą, dimetilfumarato farmakokinetikos savybės nepakito. Prieš skiriant acetilsalicilo rūgštį kartu su dimetilfumaratu pacientams, sergantiems recidyvuojančia remituojančia IS, turi būti įvertinta galima rizika, susijusi su gydymu acetilsalicilo rūgštimi. Ilgalaikis (> 4 savaičių trukmės) nuolatinis acetilsalicilo rūgšties vartojimas neiširtas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Tuo pačiu metu gydant nefrotoksiniiais vaistiniais preparatais (pvz., aminoglikozidais, diuretikais, nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo arba ličiu), dimetilfumarato vartojantiems pacientams gali padidėti nepageidaujamų inkstų veiklos sutrikimų (pvz., proteinurijos, žr. 4.8 skyrių) pasireiškimo galimybė (žr. 4.4 skyrių, „Kraujo ir laboratoriniai tyrimai“).

Vidutinio kiekio alkoholio pavartojimas neturėjo įtakos dimetilfumarato ekspozicijai ir nebuvo susijęs su dažnesnėmis nepageidaujamomis reakcijomis. Išgėrus dimetilfumarato reikia valandą vengti vartoti didelį kiekį stiprių alkoholinių gėrimų (daugiau kaip 30 % alkoholio tūrio), nes dėl alkoholio gali padažnėti nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos.

CYP slopinimo tyrimų *in vitro* metu sąveika tarp dimetilfumarato ir geriamųjų kontraceptikų nenustatyta. Tyrimo *in vivo* metu vartojant dimetilfumarato kartu su sudėtinu geriamuoju kontraceptiku (norgestimatu ir etinilestradioliu), reikšmingo geriamojo kontraceptiko ekspozicijos pokyčio nenustatyta. Geriamųjų kontraceptikų, kurių sudėtyje yra kitų progestogenų, sąveikos tyrimų neatlikta, tačiau dimetilfumarato poveikio jų ekspozicijai nesitikima.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie dimetilfumarato vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Dimetilfumarato nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja tinkamų kontraceptinių priemonių (žr. 4.5 skyrių). Dimetilfumaratą nėštumo metu galima vartoti tik tuomet, kai neabejotinai būtina ir jei galima naudoti viršija galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar dimetilfumaratas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams /kūdikiams negalima atmesti. Reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą dimetilfumaratu. Reikia atsižvelgti į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai.

Vaisingumas

Duomenų apie dimetilfumarato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Iki klinikinių tyrimų duomenys nerodo, kad dimetilfumarato vartojimas galėtų būti susijęs su didesne sumažėjusio vaisingumo rizika (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dimetilfumaratas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas, tačiau klinikiniais tyrimais nenustatyta, kad šį gebėjimą galimai veikiantis poveikis būtų susijęs su dimetilfumaratu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (kurių dažnis $\geq 10\%$), pasireiškusios dimetilfumaratą vartojusiems pacientams, buvo odos paraudimas ir virškinimo trakto sutrikimai (t. y., viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas). Odos paraudimas ir virškinimo trakto sutrikimai dažniausiai prasideda gydymo pradžioje (ypač pirmąjį gydymo mėnesį), o tiems pacientams, kuriems pasireiškia odos paraudimas ir virškinimo trakto sutrikimai, šie sutrikimai gali protarpiais kartotis viso gydymo dimetilfumaratu metu. Dažniausia pastebėtos nepageidaujamos reakcijos (kurių dažnis $> 1\%$), dėl kurių reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo odos paraudimas (3 % atvejų) ir virškinimo trakto sutrikimai (4 % atvejų).

Placebu kontroliuojamų ir nekontroliuojamų klinikinių tyrimų metu iš viso 2 513 pacientų buvo gydomi dimetilfumaratu ir stebimi iki 12 metų, o bendra vaistinio preparato ekspozicija buvo lygi 11 318 asmens metų. Iš viso 1 169 pacientai buvo gydomi dimetilfumaratu mažiausiai 5 metus ir 426 pacientai buvo gydomi dimetilfumaratu mažiausiai 10 metų. Nektroliuojamų ir placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu gauti rezultatai yra panašūs.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, paaiškėjusios iš klinikinių tyrimų, poregistracinių saugumo tyrimų ir spontanių pranešimų, nurodytos toliau pateiktoje lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos pateiktos nurodant MedDRA klasifikacijos pirmaeilius terminus pagal MedDRA organų sistemų klases. Toliau pateiktų nepageidaujamų reakcijų dažnumas nurodomas remiantis tokiais dažnio apibūdinimais:

- Labai dažnas ($\geq 1/10$)
- Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)
- Nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)
- Retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)
- Labai retas ($< 1/10\ 000$)
- Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

MedDRA organų sistemų	Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija
-----------------------	-------------------------	-------------------

klasė		
Infekcijos ir infestacijos	Gastroenteritas	Dažnas
	Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)	Dažnis nežinomas
	Juostinė pūslelinė (<i>herpes zoster</i>)	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfopenija	Dažnas
	Leukopenija	Dažnas
	Trombocitopenija	Nedažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Nedažnas
	Anafilaksija	Dažnis nežinomas
	Dispneja	Dažnis nežinomas
	Hipoksija	Dažnis nežinomas
	Hipotenzija	Dažnis nežinomas
	Angioneurozinė edema	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Deginimo jausmas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Odos paraudimas	Labai dažnas
	Kraujo samplūdis į veidą	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai	Rinorėja	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas
	Pykinimas	Labai dažnas
	Viršutinės pilvo dalies skausmas	Labai dažnas
	Pilvo skausmas	Labai dažnas
	Vėmimas	Dažnas
	Dispepsija	Dažnas
	Gastritas	Dažnas
	Virškinimo trakto sutrikimas	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs aspartato aminotferazės aktyvumas	Dažnas
	Padidėjęs alanino aminotferazės aktyvumas	Dažnas
	Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežulys	Dažnas
	Išbėrimas	Dažnas
	Eritema	Dažnas
	Alopecija	Dažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščio pojūtis	Dažnas
Tyrimai	Šlapime rasta ketonų	Labai dažnas
	Šlapime rasta albumino	Dažnas
	Sumažėjęs leukocitų kiekis	Dažnas

¹Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tik vaistinių preparatų vartojant poregistraciniu laikotarpiu

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Veido ir kaklo odos paraudimas

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu pastebėta, kad odos paraudimo atvejų (34 %, palyginus su 4 %) ir kraujo samplūdžio į veidą atvejų (7 %, palyginus su 2 %) atitinkamai dažniau pasireiškė tarp dimetilfumaratu gydytų pacientų nei tarp pacientų, kurie vartojo placebo. Odos paraudimas dažniausiai apibūdinamas kaip paraudimas arba kraujo samplūdis į veidą, tačiau gali apimti ir kitus sutrikimus

(pvz., karščio pojūtį, raudonumą, niežulį ir deginimo jausmą). Odos paraudimas dažniausiai pasireiškėdavo gydymo pradžioje (ypač pirmąjį gydymo mėnesį), o tiems pacientams, kuriems buvo odos paraudimas, šie simptomai gali protarpiais kartotis viso gydymo dimetilfumaratu metu. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė odos paraudimas, jis buvo lengvas arba vidutinio sunkumo. Iš viso 3 % pacientų, gydytų dimetilfumaratu, nutraukė gydymą dėl odos paraudimo. Sunkus odos paraudimas, kuriam gali būti būdinga viso kūno eritema, bėrimas ir (arba) niežulys, pastebėtas tik mažiau kaip 1 % dimetilfumaratu gydytų pacientų (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Virškinimo trakto sutrikimai

Virškinimo trakto sutrikimo (pvz., viduriavimo (14 %, palyginus su 10 %), pykinimo (12 %, palyginus su 9 %), viršutinės pilvo dalies skausmo (10 %, palyginus su 6 %), pilvo skausmo (9 %, palyginus su 4 %), vėmimo (8 %, palyginus su 5 %) ir dispepsijos (5 %, palyginus su 3 %)) atvejų atitinkamai dažniau pasireiškė dimetilfumaratu gydytų pacientų grupėje nei pacientų, kurie vartojo placebą, grupėje.

Virškinimo trakto sutrikimai dažniau pasireiškėdavo gydymo pradžioje (ypač pirmąjį gydymo mėnesį), o tiems pacientams, kuriems buvo virškinimo trakto sutrikimų, šie simptomai gali protarpiais kartotis viso gydymo dimetilfumaratu metu. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė virškinimo trakto sutrikimai, šie simptomai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Keturi procentai (4 %) dimetilfumaratą vartojusių pacientų nutraukė gydymą dėl virškinimo trakto sutrikimų. Sunkių virškinimo trakto sutrikimo atvejų, įskaitant gastroenteritą ir gastritą, pasireiškė 1 % dimetilfumaratu gydytų pacientų (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcija

Remiantis placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, daugumai pacientų, kuriems padidėjo kepenų transaminazių aktyvumas, nustatyta, kad šis aktyvumas viršija viršutinę normos ribą (VNR) < 3 kartus. Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas dimetilfumaratu gydytiems pacientams, palyginus su placebo vartojusiais pacientais, daugiausia pasireiškė pirmaisiais 6 gydymo mėnesiais. Alanino aminotransferazės ir aspartato aminotransferazės padidėjimas, ≥ 3 kartus viršijantis VNR, buvo pastebėtas atitinkamai 5 % ir 2 % pacientų, kurie vartojo placebą, bei 6 % ir 2 % pacientų, kurie buvo gydomi dimetilfumaratu. Atvejų, kai gydymas buvo nutrauktas dėl padidėjusio kepenų transaminazių aktyvumo, buvo < 1 % ir šis rodiklis tiek dimetilfumarato, tiek placebo vartojusių pacientų grupėse buvo panašus. Atvejų, kai transaminazių padidėjimas viršija VNR ≥ 3 kartus, o bendrojo bilirubino kiekis viršija VNR > 2 kartus, placebo kontroliuojamų tyrimų metu nebuvo nustatyta.

Poregistraciniu laikotarpiu buvo pranešta apie padidėjusio kepenų fermentų padidėjimo ir vaistinio preparato sukkelto kepenų pažeidimo atvejus (kai transaminazių aktyvumas viršijo VNR ≥ 3 kartus, o bendrojo bilirubino kiekis viršijo VNR > 2 kartus) pavartojus dimetilfumaratą, kurie išnyko nutraukus gydymą.

Limfopenija

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu nustatyta, kad daugumai pacientų (> 98 %) limfocitų kiekis prieš pradėdant gydymą buvo normalus. Pradėjus gydymą dimetilfumaratu, vidutinis limfocitų kiekis per pirmuosius metus sumažėjo, o vėliau stabilizavosi. Vidutiniškai limfocitų kiekis sumažėjo maždaug 30 %, palyginus su pradinėmis reikšmėmis. Limfocitų kiekio vidurkis ir mediana išliko normos ribose. Limfocitų skaičius < $0,5 \times 10^9/l$ buvo nustatytas < 1 % pacientų, kurie vartojo placebą, ir 6 % pacientų, kurie buvo gydomi dimetilfumaratu. Limfocitų skaičius < $0,2 \times 10^9/l$ buvo nustatytas 1 pacientui, kuris buvo gydomas dimetilfumaratu, ir nė vienam placebo vartojusiam pacientui.

Klinikinių tyrimų metu (tiek kontroliuojamų, tiek nekontroliuojamų) 41 % dimetilfumaratu gydytų pacientų buvo limfopenija (šių tyrimų metu apibrėžta kaip < $0,91 \times 10^9/l$). Nesunki limfopenija (nuo $\geq 0,8 \times 10^9/l$ iki < $0,91 \times 10^9/l$) buvo nustatyta 28 % pacientų; vidutinio sunkumo limfopenija (nuo $\geq 0,5 \times 10^9/l$ iki < $0,8 \times 10^9/l$), besitęsianti mažiausiai šešis mėnesius, buvo nustatyta 11 % pacientų; sunki limfopenija (< $0,5 \times 10^9/l$), besitęsianti mažiausiai šešis mėnesius, buvo nustatyta 2 % pacientų. Sunkios limfopenijos grupėje, tęsiant gydymą, didžioji dalis limfocitų rodmenų išliko < $0,5 \times 10^9/l$.

Be to, nekontroliuojamajame, perspektyviniame poregistraciniame tyrime 48-ąją gydymo dimetilfumaratu savaitę (n = 185) CD4+ T ląstelių skaičiaus vidutinio sunkumo (nuo $\geq 0,2 \times 10^9/l$ iki < $0,4 \times 10^9/l$) arba sunkus (< $0,2 \times 10^9/l$) sumažėjimas nustatytas atitinkamai iki 37 % arba 6 % pacientų, o CD8+ T ląstelių skaičius sumažėjo dažniau: iki 59 % pacientų sumažėjo iki < $0,2 \times 10^9/l$ ir

25 % pacientų – iki $< 0,1 \times 10^9/l$. Kontroliuojamuose ir nekontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose gydymą dimetilfumaratu nutraukusiems pacientams, kurių limfocitų skaičius buvo mažesnis nei apatinė normos riba (ANR), buvo stebima, ar jų limfocitų skaičius neatsistatė iki ANR (žr. 5.1 skyrių).

Infekcijos, įskaitant PDL ir oportunistines infekcijas

Vartojant dimetilfumaratą, buvo pranešta apie Džono-Kaningemo viruso (*John Cunningham virus*, JCV) infekcijų, sukeliančių progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL), atvejus (žr. 4.4 skyrių). PDL gali būti mirtina arba sukelti sunkią negalią. Viename iš klinikinių tyrimų vienam dimetilfumaratą vartojusiam pacientui, kuriam buvo nustatyta užsitęsusi sunki limfopenija (limfocitų skaičius 3,5 metų laikotarpiu dažniausiai buvo $< 0,5 \times 10^9/l$), išsivystė PDL, kuri baigėsi mirtimi. Pateikus vaistinį preparatą į rinką, PDL taip pat pasireiškė esant vidutinio sunkumo ir nesunkiai limfopenijai (nuo $> 0,5 \times 10^9/l$ iki $< ANR$, kaip apibrėžia vietinės laboratorijos normos intervalo ribos).

Keliais PDL atvejais PDL diagnozės patvirtinimo metu nustačius T ląstelių pogrupius, buvo rasta, kad CD8+ T ląstelių skaičius sumažėjo iki $< 0,1 \times 10^9/l$, o CD4+ T ląstelių skaičiaus sumažėjimas buvo kintamas (nuo $< 0,05$ iki $0,5 \times 10^9/l$) ir labiau koreliavo su bendru limfopenijos sunkumu (nuo $< 0,5 \times 10^9/l$ iki $< ANR$). Todėl šių pacientų CD4+/CD8+ santykis padidėjo.

Atrodo, kad užsitęsusi vidutinio sunkumo arba sunki limfopenija didina PDL riziką vartojant dimetilfumaratą, tačiau PDL taip pat pasireiškė pacientams, kuriems buvo nesunki limfopenija. Be to, dauguma PDL atvejų, pateikus vaistinį preparatą į rinką, pasireiškė > 50 metų pacientams.

Buvo gauta pranešimų apie juostinės pūslelinės infekcijas vartojant dimetilfumaratą. Tebevykstančio ilgalaikio tęstinio tyrimo, kuriame 1 736 IS sergantys pacientai yra gydomi dimetilfumaratu, metu maždaug 5 % pasireiškė vienas ar daugiau juostinės pūslelinės atvejų, dauguma kurių buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo. Daugelio tiriamųjų, įskaitant kuriems pasireiškė sunki juostinės pūslelinės infekcija, limfocitų skaičius buvo didesnis nei apatinė normos riba. Daugumai tiriamųjų, kurių limfocitų skaičius buvo mažesnis nei ANR, limfopenija buvo įvertinta kaip vidutinio sunkumo arba sunki. Vaistiniam preparatui patekus į rinką, dauguma juostinės pūslelinės infekcijos atvejų buvo nesunkūs ir gydymo eigoje išnyko. Yra nedaug duomenų apie absoliutų limfocitų skaičių (ALS) pacientams, kuriems po vaistinio preparato patekimo į rinką pasireiškė juostinės pūslelinės infekcija. Tačiau pranešimuose yra nurodoma, kad daugeliui pacientų pasireiškė vidutinio sunkumo (nuo $\geq 0,5 \times 10^9/l$ iki $< 0,8 \times 10^9/l$) arba sunki (nuo $< 0,5 \times 10^9/l$ iki $0,2 \times 10^9/l$) limfopenija (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinių tyrimų pokyčiai

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu pastebėta, kad ketonų šlapime (1+ ar daugiau) dažniau nustatyta dimetilfumaratu gydytiems pacientams (45 %) nei pacientams, kurie vartojo placebą (10 %). Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamų klinikinių pasekmių nebuvo nustatyta.

Nustatyta, kad dimetilfumaratu gydytiems pacientams, palyginus su pacientais, kurie vartojo placebą, sumažėjo 1,25-dihidroksivitamino D kiekis (procentinio sumažėjimo po 2 metų, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, mediana buvo atitinkamai 25 % ir 15 %), o parathormono (PTH) kiekis padidėjo (procentinio padidėjimo po 2 metų, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, mediana buvo atitinkamai 29 % ir 15 %). Vidutinės šių dviejų rodiklių reikšmės išliko normos ribose.

Pirmaisiais 2 gydymo mėnesiais pastebėtas trumpalaikis vidutinio eozinofilų kiekio padidėjimas.

Vaikų populiacija

Atliekant 96 savaičių trukmės atvirąjį, atsitiktinių imčių, veikliuoju preparatu kontroliuojamąjį tyrimą, kuriame dalyvavo RRIS sergantys vaikai nuo 10 iki mažiau nei 18 metų amžiaus (vaistinio preparato skiriant po 120 mg du kartus per parą 7 dienas, paskui po 240 mg du kartus per parą likusį gydymo laikotarpį; tyrimo populiacija, $n = 78$), saugumo savybių duomenys vaikams atrodė panašūs į anksčiau stebėtus suaugusiems pacientams.

Vaikų klinikinių tyrimų planas skyrėsi nuo suaugusiųjų placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų. Todėl negalima atmesti klinikinių tyrimų plano indėlio į skaitinius nepageidaujamų reakcijų skirtumus tarp vaikų ir suaugusiųjų populiacijų.

Vaikams dažniau (≥ 10 %) nei suaugusiems buvo pranešta apie šiuos nepageidaujamus reiškinius:

- galvos skausmas pasireiškė 28 % dimetilfumaratu gydytų pacientų, palyginti su 36 % pacientų, gydytų interferonu beta-1a;
- virškinimo trakto sutrikimai pasireiškė 74 % dimetilfumaratu gydytų pacientų, palyginti su 31 % pacientų, gydytų interferonu beta-1a. Tarp jų vartojant dimetilfumaratą dažniausiai pasireiškė pilvo skausmas ir vėmimas;
- kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai pasireiškė 32 % dimetilfumaratu gydytų pacientų, palyginti su 11 % pacientų, gydytų interferonu beta-1a. Tarp jų vartojant dimetilfumaratą dažniausiai buvo pranešta apie burnos ir ryklės skausmą ir kosulį;
- dismenorėja pasireiškė 17 % dimetilfumaratu gydytų pacientų, palyginti su 7 % pacientų, gydytų interferonu beta-1a.

Atliekant mažos apimties 24 savaičių trukmės atvirąjį, nekontroliuojamąjį tyrimą, kuriame buvo tiriami RRIS sergantys vaikai nuo 13 iki 17 metų amžiaus (vaistinio preparato skiriant po 120 mg du kartus per parą 7 dienas, paskui po 240 mg du kartus per parą likusį gydymo laikotarpį; saugumo populiacija, n = 22), po kurio buvo atliktas 96 savaičių trukmės tęstinis tyrimas (skiriant po 240 mg du kartus per parą; saugumo populiacija n = 20), saugumo savybių duomenys atrodė panašūs į suaugusių pacientų duomenis.

Duomenų apie 10-12 metų amžiaus vaikus yra nedaug. Dimetilfumarato saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 10 metų amžiaus vaikams dar neištirti.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema

4.9 Perdozavimas

Gauta pranešimų apie dimetilfumarato perdozavimo atvejus. Šiais atvejais aprašyti simptomai atitiko žinomas nepageidaujamas reakcijas, kurias sukelia dimetilfumaratas. Dimetilfumarato eliminacijai paskatinti nėra žinomų terapinių intervencijų ar priešnuodžių. Perdozavimo atveju, esant klinikinės indikacijoms, rekomenduojama pradėti simptominių palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kiti imunosupresantai, ATC kodas – L04AX07.

Veikimo mechanizmas

Dimetilfumarato gydomojo poveikio išsėtine skleroze sergantiems pacientams mechanizmas nėra visiškai aiškus. Iki klinikinių tyrimų duomenimis, dimetilfumarato farmakodinaminis poveikis visų pirma pasireiškia aktyvinant branduolio faktoriaus (eritroidinės kilmės 2)-tipo 2 (Nrf2) transkripcijos mechanizmą. Pastebėta, kad pacientams dimetilfumaratas suaktyvina nuo Nrf2 priklausomus antioksidantų genus (pvz., NAD(P)H dehidrogenazę, chinoną 1; [NQO1]).

Farmakodinaminis poveikis

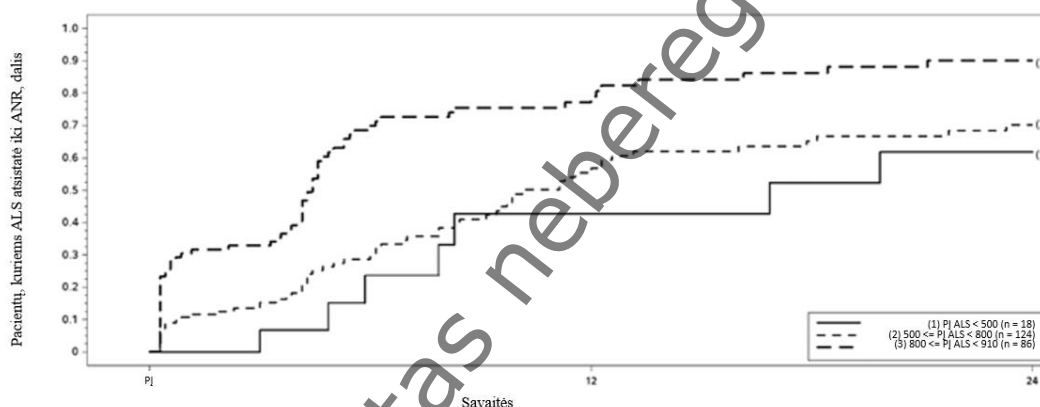
Poveikis imuninei sistemai

Iki klinikinių ir klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad dimetilfumaratas pasižymi priešūždegiminėmis ir imunomoduliacinėmis savybėmis. Iš ikiklinikinių modelių matyti, kad dimetilfumaratas ir monometilfumaratas, pirminis dimetilfumarato metabolitas, reaguodami į uždegiminiuos dirgiklius, reikšmingai slopino imuninės sistemos ląstelių aktyvinimą ir tokiu būdu mažino po jo išskiriamų uždegiminių citokinų atpalaidavimą. Klinikinių tyrimų su psoriaze sergančiais pacientais metu nustatyta, kad mažindamas uždegiminių citokinų (T_H1, T_H17) kiekį dimetilfumaratas veikė limfocitų fenotipą ir skatino priešūždegiminių ląstelių gamybą (T_H2). Pastebėtas gydomasis dimetilfumarato poveikis daugelyje uždegiminių ir neuorūždegiminių pažeidimų modeliuose. III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo IS sergantys pacientai (DEFINE, CONFIRM ir ENDORSE), metu pradėjus

gydymą dimetilfumaratu, vidutinis limfocitų kiekis, palyginus su pradine reikšme, per pirmuosius metus vidutiniškai sumažėjo maždaug 30 %, o vėliau stabilizavosi. Šiuose tyrimuose gydymą dimetilfumaratu nutraukusiems pacientams, kurių limfocitų skaičius buvo mažesnis nei apatinė normos riba (ANR, 910 ląstelių/mm³), buvo stebima, ar jų limfocitų skaičius neatsistatė iki ANR.

1 paveikslėlyje nurodyta pacientų, kuriems naudojant Kaplano-Mejerio metodą apytikriai apskaičiuota, kad jie pasieks ANR be ilgalaikės sunkios limfopenijos, dalis. Pradinis įvertinimas (PI) prieš atsistatant buvo apibrėžiamas kaip paskutinis nustatytas ALS rodmuo gydymo metu prieš nutraukiant dimetilfumarato vartojimą. Apytikriai apskaičiuota pacientų, kurių limfocitų skaičius atsistatė iki ANR (ALS $\geq 0,9 \times 10^9/l$), sergančių lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia limfopenija PI metu, dalis 12-tą ir 24-tą savaitėmis pateikiama 1 lentelėje, 2 lentelėje ir 3 lentelėje su 95 % taškiniiais pasikliautinaisiais intervalais. Kaplano-Mejerio metodu nustatyto išgyvenamumo funkcijos įverčio standartinė paklaida apskaičiuota naudojant Grynvudo (angl. *Greenwood*) formulę.

1 pav. Kaplano-Mejerio metodas; pacientų, kuriems limfocitų skaičius atsistatė iki ≥ 910 ląstelių/mm³ ANR nuo pradinio įvertinimo (PI), dalis



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius	6	12	24
PI: ALS < 500 ląstelių/mm ³	18	6	4
PI: ALS nuo ≥ 500 iki < 800 ląstelių/mm ³	124	33	17
PI: ALS nuo ≥ 800 iki < 910 ląstelių/mm ³	86	12	4

1 lentelė. Kaplano-Mejerio metodas; pacientų, kurių limfocitų skaičius pagal apytikslius skaičiavimus pasieks ANR esant lengvai limfopenijai pradinio įvertinimo (PI) metu, dalis, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaikė sunkia limfopenija

Rizikos grupei priklausančių pacientų, kuriems pasireiškusi lengva limfopenija ^a , skaičius	Pradinis įvertinimas N = 86	12-ta savaitė N = 12	24-ta savaitė N = 4
Dalis, pasiekianti ANR (95 % PI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pacientai, kurių ALS yra < 910 ir ≥ 800 ląstelių/mm³ PI metu, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaikė sunkia limfopenija.

2 lentelė. Kaplano-Mejerio metodas; pacientų, kurių limfocitų skaičius pagal apytikslius skaičiavimus pasieks ANR esant vidutinio sunkumo limfopenijai pradinio įvertinimo (PI) metu, dalis, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaikė sunkia limfopenija

Rizikos grupei priklausančių, kuriems pasireiškusi vidutinio sunkumo limfopenija ^a , skaičius	Pradinis įvertinimas N = 124	12-ta savaitė N = 33	24-ta savaitė N = 17
Dalis, pasiekianti ANR (95 % PI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pacientai, kurių ALS yra < 800 ir ≥ 500 ląstelių/mm³ PI metu, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaikė sunkia limfopenija.

3 lentelė. Kaplano-Mejerio metodas; pacientų, kurių limfocitų skaičius pagal apytikslius skaičiavimus pasieks ANR esant sunkiai limfopenija pradinio įvertinimo (PI) metu, dalis, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaikę sunkią limfopenija

Rizikos grupei priklausančių, kuriems pasireiškusi sunki limfopenija ^a , skaičius	Pradinis įvertinimas N = 18	12-ta savaitė N = 6	24-ta savaitė N = 4
Dalis, pasiekianti ANR (95 % PI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pacientai, kurių ALS yra < 500 ląstelių/mm³ PI metu, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaikę sunkią limfopenija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atlikti du 2 metų trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami tyrimai (DEFINE, kuriame dalyvavo 1 234 pacientai, ir CONFIRM kuriame dalyvavo 1 417 pacientų), kuriuose buvo tiriami asmenys, sergantys recidyvuojančia-remituojančia išsetine skleroze (RRIS). Pacientai, sergantys progresuojančiomis IS formomis, į šiuos tyrimus nebuvo įtraukiami.

Gydymo veiksmingumas (žr. lentelę toliau) ir saugumas buvo nustatyti tiems pacientams, kuriems Išplėstinės negalios vertinimo skalės (angl. *Expanded Disability Status Score* – EDSS) balas buvo nuo 0 iki 5 imtinai ir kuriems vienerių metų laikotarpyje prieš atsitiktinę atranką pasireiškė bent vienas recidyvas arba per 6 savaites iki atsitiktinės atrankos jų galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija (MRT) rodė bent vieną gadolinio (Gd⁺) išryškintą pakitimą. Atliekant tyrimą CONFIRM buvo vartojamas vertintojui nežinomas (t. y., tyrėjui, vertinančiam atsaką į tiriamąjį vaistinį preparatą, šis preparatas buvo koduotas) palyginamasis preparatas glatiramero acetatas.

Tyrimo DEFINE pradžioje pacientų savybių reikšmių medianos buvo tokios: amžiaus mediana – 39 metai, ligos trukmės mediana – 7,0 metai, o EDSS skalės įvertinimo mediana – 2,0 balai. Be to, 16 % pacientų EDSS skalės įvertinimas buvo > 3,5 balo, 28 % buvo patyrę ≥ 2 paūmėjimus per pastaruosius metus, o 42 % anksčiau buvo gydyti kitais patvirtintais IS gydymo metodais. MRT kohortoje 36 % pacientų, įtrauktų į tyrimą, nustatyti Gd⁺ pakitimai tyrimo pradžioje (vidutinis Gd⁺ pakitimų skaičius buvo 1,4).

Tyrimo CONFIRM pradžioje pacientų savybių reikšmių medianos buvo tokios: amžiaus mediana – 37 metai, ligos trukmės mediana – 6,0 metai, o EDSS skalės įvertinimo mediana – 2,5 balo. Be to, 17 % pacientų EDSS skalės įvertinimas buvo > 3,5 balo, 32 % buvo patyrę ≥ 2 paūmėjimus per pastaruosius metus, o 30 % anksčiau buvo gydyti kitais patvirtintais IS gydymo metodais. MRT kohortoje 45 % pacientų, įtrauktų į tyrimą, nustatyti Gd⁺ pakitimai tyrimo pradžioje (vidutinis Gd⁺ pakitimų skaičius buvo 2,4).

Palyginus su placebo vartojusiais pacientais, dimetilfumaratu gydytiems pacientams kliniškai ir statistiškai reikšmingai sumažėjo tyrimo DEFINE pirminė vertinamoji baigtis, t. y., procentinė pacientų, kuriems pasireiškia recidyvas per 2 metus, dalis; ir pirminė tyrimo CONFIRM vertinamoji baigtis – metinis recidyvų dažnis (angl. *annualised relapse rate*, ARR) per 2 metus.

ARR rodmuo vartojant glatiramero acetatą, palyginus su placebo, tyrimo CONFIRM metu buvo atitinkamai 0,286 ir 0,401, o tai atitinka sumažėjimą 29 % (p = 0,013), kuris yra panašus į nurodytąjį patvirtintoje vaistinio preparato skyrimo informacijoje.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebas	Dimetilfumarato po 240 mg du kartus per parą	Placebas	Dimetilfumarato po 240 mg du kartus per parą	Glatiramero acetatas
Klinikinės vertinamosios baigtys^a					
Pacientų skaičius	408	410	363	359	350
Metinis ligos recidyvų dažnis	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*

Dažnio santykis (95 % PI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Recidyvų pasireiškimo proporcija	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Rizikos santykis (95 % PI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Po 12 savaičių patvirtinto neįgalumo progresavimo proporcija	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Rizikos santykis (95 % PI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Po 24 savaičių patvirtinto neįgalumo progresavimo proporcija	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Rizikos santykis (95 % PI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
MRT vertinamosios baigtys^b					
Pacientų skaičius	165	152	144	147	161
Naujų ar naujai padidėjusių T2 režime pakitimų kiekio vidurkis (mediana) per 2 metus	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Vidutinis pakitimų santykis (95 % PI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Gd išryškintų pakitimų kiekio vidurkis (mediana) per 2 metus	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Šansų santykis (95 % PI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Naujų T1 režime hipointensinių pakitimų kiekio vidurkis (mediana) per 2 metus	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Pakitimų vidutinis santykis (95 % PI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aVisi klinikinių vertinamųjų baigčių skaičiavimai atlikti atrinktų gydyti pacientų (angl. *intent-to-treat*) populiacijoje; ^bMRT analizei naudoti MRT kohortos pacientų duomenys

* p reikšmė < 0,05; ** p reikšmė < 0,01; *** p reikšmė < 0,0001; # statistškai nereikšminga

I atvirąjį nekontroliuojamą 8 metų trukmės tęstinį tyrimą (ENDORSE) buvo įtraukti 1 736 kriterijus atitinkantys RRIS sergantys pacientai iš pagrindinių tyrimų (DEFINE ir CONFIRM). Pagrindinis tyrimo tikslas buvo įvertinti ilgalaikį dimetilfumarato saugumą pacientams, sergantiems RRIS. Iš 1 736 pacientų maždaug pusė (909, 52 %) buvo gydomi 6 metus arba ilgiau. 501 pacientas nuolat vartojo po 240 mg dimetilfumarato du kartus per parą visuose 3 tyrimuose, o 249 pacientai, kurie anksčiau vartojo placebo tyrimuose DEFINE ir CONFIRM, buvo pradėti gydyti po 240 mg vaistinio preparato doze du kartus per parą tyrimo ENDORSE. Pacientai, kurie nuolat vartojo vaistinį preparatą du kartus per parą, buvo gydomi iki 12 metų.

Tyrimo ENDORSE metu daugiau nei pusei visų pacientų, vartojusių po 240 mg dimetilfumarato du kartus per parą, recidyvų nepasireiškė. Pacientams, nuolat vartojusiems dimetilfumarato du kartus per parą visuose 3 tyrimuose, koreguotas ARR buvo 0,187 (95 % PI: 0,156, 0,224) tyrimuose DEFINE ir

CONFIRM bei 0,141 (95 % PI: 0,119, 0,167) tyrime ENDORSE. Pacientams, kurie anksčiau vartojo placebo, koreguotasis ARR sumažėjo nuo 0,330 (95 % PI: 0,266, 0,408) tyrimuose DEFINE ir CONFIRM iki 0,149 (95 % PI: 0,116, 0,190) tyrime ENDORSE.

Tyrime ENDORSE daugumai pacientų (> 75 %) nebuvo nustatyta patvirtinto negalios progresavimo (vertinamo kaip 6 mėnesius išlikęs negalios progresavimas). Jungtiniai trijų tyrimų rezultatai parodė, kad dimetilfumaratu gydytų pacientų patvirtinto negalios progresavimo dažnis buvo panašus ir mažas, esant nežymiam vidutinių EDSS balų padidėjimui tyrimo ENDORSE metu. MRT įvertinimai (iki 6 metų, įskaitant 752 pacientus, kurie anksčiau buvo įtraukti į tyrimų DEFINE ir CONFIRM MRT kohortą) parodė, kad daugumai pacientų (maždaug 90 %) nepasireiškė Gd išryškintų pakitimų. Per 6 metus metinis koreguotasis naujų arba naujai padidėjusių T2 režime ir naujų T1 režime pakitimų vidutinis skaičius išliko mažas.

Veiksmingumas skiriant pacientams, kai ligos aktyvumas didelis:

Tyrimuose DEFINE ir CONFIRM buvo stebimas panašus gydomasis poveikis recidyvų dažniui pacientų, kurių ligos aktyvumas didelis, pogrupyje, nors poveikis pacientams, vertinant laikotarpį iki 3 mėnesių trukmės nepertraukiamo negalios progresavimo pasireiškimo, nebuvo aiškiai nustatytas.

Pagal tyrimų modelius didelis ligos aktyvumas buvo apibrėžiamas taip:

- pacientai patyrė 2 arba daugiau paūmėjimų per vienerius metus ir MRT nustatytas vienas ar daugiau Gd išryškintų pakitimų galvos smegenyse (n = 42 DEFINE tyrime, n = 51 CONFIRM tyrime);
- pacientams buvo neveiksmingas pilnas ir adekvatus gydymo beta-interferonu kursas (ne trumpesnis kaip vienerių metų), gydymo metu jie patyrė bent 1 paūmėjimą per pastaruosius metus ir nustatyta ne mažiau 9 T2 režime hiperintensinių pakitimų galvos smegenų MRT ar bent 1 Gd išryškintas pakitimas, arba pacientams per paskutinius metus, palyginus su ankstesniais 2 metais, nepakito ir padidėjo paūmėjimų dažnis (n = 177 DEFINE tyrime, n = 141 CONFIRM tyrime).

Vaikų populiacija

Dimetilfumaratas saugumas ir veiksmingumas gydant vaikų RRIS buvo vertinamas atsitiktinių imčių, atvirajame, veikliuoju preparatu (interferonu beta-1a) kontroliuojamame, lygiagrečių grupių tyrime, kuriame dalyvavo pacientai nuo 10 iki mažiau nei 18 metų amžiaus, sergantys RRIS. Šimtas penkiasdešimt pacientų buvo atsitiktinai suskirstyti vartoti dimetilfumaratą (po 240 mg per burną du kartus per parą) arba interferoną beta-1a (30 µg į raumenis kartą per savaitę) 96 savaites. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 96 savaitę nebuvo nustatyta naujų arba naujai padidėjusių T2 hiperintensinių pažeidimų galvos smegenų MRT tyrimo metu, dalis. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo naujų arba naujai padidėjusių T2 hiperintensinių pažeidimų skaičius, nustatytas galvos smegenų MRT tyrimo metu 96 savaitę. Pateikiama aprašomoji statistika, nes nebuvo iš anksto suplanuotos patvirtinamosios pagrindinės vertinamosios baigties hipotezės. Ketinamos gydyti (angl. intention-to-treat, ITT) populiacijos pacientų, kuriems 96 savaitę nebuvo nustatyta naujų arba naujai padidėjusių pažeidimų MRT tyrimo T2 režimu, dalis, palyginti su pradiniu vertinimu, buvo 12,8 % dimetilfumarato ir 2,8 % interferono beta-1a grupėje. Vidutinis naujų arba naujai didėjančių T2 pažeidimų skaičius 96 savaitę, palyginti su pradiniu vertinimu, pakoregavus pagal pradinį T2 pažeidimų skaičių ir amžių (ITT populiacija, neįskaitant pacientų, kuriems nebuvo atlikta MRT), buvo 12,4 dimetilfumarato grupėje ir 32,6 interferono beta-1a grupėje. 96 savaitų atvirojo tyrimo laikotarpio pabaigoje klinikinio atkryčio tikimybė buvo 34 % dimetilfumarato grupėje ir 48 % interferono beta-1a grupėje. Dimetilfumaratą vartojusių vaikų (nuo 13 iki jaunesnių nei 18 metų amžiaus) saugumo savybių duomenys kokybiškai atitiko anksčiau stebėtus suaugusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Per burną vartojamas dimetilfumaratas prieš jam patenkant į sisteminę kraujotaką yra greitai esterazių hidrolizuojamas ir paverčiamas pirminiu savo metabolitu – monometilfumaratu, kuris taip pat yra aktyvus. Išgėrus dimetilfumarato, jo kiekis plazmoje būna nenustatomas. Todėl farmakokinetikos tyrimai, susiję su dimetilfumaratu, buvo atlikti naudojant monometilfumarato koncentracijos plazmoje duomenis. Farmakokinetikos duomenys gauti atlikus tyrimus su išsėtine skleroze sergančiais pacientais ir sveikais savanoriais.

Absorbcija

Monometilfumarato T_{max} yra nuo 2 iki 2,5 valandų. Kadangi Dimethyl fumarate Polpharma skrandyje neįsigeria kietojoje kapsulėje yra enterine plėvele padengtos granulės, absorbcija prasideda tik tada, kai jos išsėina iš skrandžio (paprastai mažiau nei už 1 valandos). Išgėrus 240 mg du kartus per parą dozę kartu su maistu, didžiausios koncentracijos (C_{max}) rodiklio mediana buvo 1,72 mg/l, o bendroji ploto po kreive (AUC) ekspozicija išsėtine skleroze sergantiems pacientams buvo 8,02 h.mg/l. Apskritai C_{max} ir AUC rodikliai, atliekant skirtingų dozių tyrimus (nuo 120 mg iki 360 mg), didėjo apytiksliai proporcingai dozei. Atliekant tyrimus su išsėtine skleroze sergančiais pacientais, jiems kas 4 valandas buvo skiriamos dvi po 240 mg dozės, kaip trijų kartų per parą dozavimo režimo dalis. Tuomet nustatyta minimali ekspozicijos akumuliacija ir atitinkamai 12 % padidėjo C_{max} rodiklio medianos reikšmė, palyginus su reikšmėmis, kai preparatas buvo skiriamas du kartus per parą (1,72 mg/l rodiklis vaistinio preparato skiriant du kartus per parą, palyginus su 1,93 mg/l reikšme vaistinio preparato skiriant tris kartus per parą), tačiau įtakos saugumo savybėms nenustatyta.

Maistas neturi kliniškai reikšmingo poveikio dimetilfumarato ekspozicijai. Tačiau dimetilfumaratas turi būti vartojamas valgio metu, kad vaistinis preparatas būtų geriau toleruojamas – susilpnėtų odos paraudimas ir nepageidaujami virškinimo trakto sutrikimai (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Menamas pasiskirstymo tūris išgėrus 240 mg dimetilfumarato dozę svyruoja nuo 60 l iki 90 l. Monometilfumarato junginasis prie žmogaus plazmos baltymų paprastai svyruoja nuo 27 % iki 40 %.

Biotransformacija

Žmogaus organizme dimetilfumaratas ekstensyviai metabolizuojamas, o nepakitęs dimetilfumarato su šlapimu išsiskiria tik mažiau kaip 0,1 % dozės. Pirmiausia, dar prieš patenkant į sisteminę kraujotaką, jis metabolizuojamas esterazių, esančių virškinimo trakte, kraujyje ir audiniuose. Tolesnis metabolizmas vyksta trikarboksilo rūgšties cikle, apeinant citochromo P450 (CYP) sistemą. Vienkartinės 240 mg ^{14}C -dimetilfumarato dozės tyrimo metu nustatyta, kad gliukozė yra dominuojantis metabolitas žmogaus plazmoje. Buvo nustatyti ir kiti cirkuliuojantys metabolitai – fumarato rūgštis, citrinos rūgštis ir monometilfumaratas. Tolesnis fumarato rūgšties metabolizmas vyksta trikarboksilo rūgšties cikle, o CO_2 iškvėpimas yra pagrindinis šalinimo kelias.

Eliminacija

CO_2 iškvėpimas yra pagrindinis dimetilfumarato eliminacijos kelias, kuriuo pašalinama 60 % visos dozės. Šalinimas per inkstus ir su išmatomis yra antrinis eliminacijos kelias – taip pašalinama atitinkamai 15,5 % ir 0,9 % visos dozės.

Monometilfumarato pusinės eliminacijos periodas yra trumpas (maždaug 1 valanda), o po 24 valandų daugelio asmenų organizmuose cirkuliuojančio monometilfumarato nebelieka. Vartojant kartotines dimetilfumarato dozes gydymo režimu, pirminis vaistinis preparatas ar monometilfumaratas organizme nesikaupia.

Tiesinis pobūdis

Dimetilfumarato ekspozicija didėja apytiksliai proporcingai geriamai dozei – tai nustatyta atlikus vienkartinės ir kartotinių dozių tyrimus, skiriant dozes nuo 120 mg iki 360 mg.

Farmakokinetika specialių grupių pacientų organizme

Remiantis dispersinės analizės (ANOVA) rezultatais, kūno svoris yra pagrindinis pacientų, sergančių RRIS, ekspozicijos (C_{max} ir AUC rodiklių) kovariantas, tačiau jis klinikinių tyrimų metu nustatytiems saugumo ir veiksmingumo rodikliams įtakos neturėjo.

Lytis ir amžius kliniškai reikšmingo poveikio dimetilfumarato farmakokinetikai neturėjo.

Farmakokinetika 65 metų ir vyresnių pacientų grupėje nebuvo ištirta.

Vaikų populiacija

Po 240 mg dimetilfumarato du kartus per parą vartojimo farmakokinetinės savybės buvo vertinamos atliekant mažos apimties, atvirąjį, nekontroliuojamąjį tyrimą, kuriame buvo tiriami RRIS sergantys pacientai nuo 13 iki 17 metų ($n = 21$). Dimetilfumarato farmakokinetinės savybės šiems paaugliams atitiko savybes, anksčiau nustatytas suaugusiems pacientams (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l; AUC_{0-12h} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, tai atitinka bendrą paros 7,24 h.mg/l AUC).

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi šalinimas per inkstus yra antrinis dimetilfumarato eliminacijos iš organizmo kelias, kuriuo pašalinama mažiau nei 16 % suvartotos dozės, farmakokinetika pacientų, kuriems sutrikusi inkstų veikla, grupėje nebuvo tiriama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi dimetilfumaratas ir monometilfumaratas yra metabolizuojamas esterazių, apeinant CYP450 sistemą, farmakokinetika pacientų, kuriems sutrikusi kepenų veikla, grupėje nebuvo tiriama.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nepageidaujamų reakcijų, apibūdintų tolesniuose skyriuose „Toksikologija“ ir „Toksinis poveikis reprodukcijai“, atliekant klinikinius tyrimus nepastebėta, tačiau jų pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai.

Mutagenezė

Dimetilfumarato ir monometilfumarato mutageninio poveikio *in vitro* atliktų tyrimų serijos rezultatai buvo neigiami (tyrimas „Ames“, chromosomų aberacija žinduolių ląstelėse). Atlikus *in vivo* žiurkių mikrobranduolių tyrimą, dimetilfumarato mutageninio poveikio nenustatyta.

Kancerogeninis poveikis

Atlikti iki 2 metų trukmės kancerogeninio poveikio tyrimai su pelėmis ir žiurkėmis. Dimetilfumaratas buvo duodamas per burną tokiomis dozėmis: 25, 75, 200 ir 400 mg/kg kūno svorio per parą pelėms ir 25, 50, 100 bei 150 mg/kg kūno svorio per parą žiurkėms.

Atlikus tyrimus su pelėmis, inkstų kanalėlių karcinomos atvejų padaugėjo sudavus 75 mg/kg per parą dozę, kai ekspozicija (AUC) prilygsta skiriant rekomenduojamą dozę žmonėms. Atlikus tyrimus su žiurkėmis, inkstų kanalėlių karcinomos ir sėklidžių Leidigo ląstelių adenomos atvejų padaugėjo sudavus 100 mg/kg per parą dozę, kai ekspozicija buvo maždaug 2 kartus didesnė nei skiriant rekomenduojamą dozę žmonėms. Šių duomenų reikšmė vertinant pavojų žmogui nežinoma.

Neliaukinio skrandžio (priešskrandžio) plokščialąstelinės papilomos ir karcinomos atvejų padaugėjo pelėms sudavus dozę, kurios ekspozicija prilygsta rekomenduojamai dozei žmonėms, o žiurkėms sudavus dozę, kurios ekspozicija buvo mažesnė nei rekomenduojama dozė žmonėms (remiantis AUC rodikliu). Žmonių organizme graužikų priešskrandžio atitiktis nėra.

Toksikologija

Ikiklinikiniai tyrimai buvo atlikti su graužikais, triušiais ir beždžionėmis, dimetilfumarato suspensiją (dimetilfumaratas skiedžiamas 0,8 % hidroksipropilmetilceliuliozės) įvedant pro skrandžio zondą. Lėtinio toksinio poveikio tyrimas su šunimis buvo atliktas jiems per burną suduodant dimetilfumarato kapsulę.

Pakartotinai per burną pelėms, žiurkėms, šunims ir beždžionėms sudavus dimetilfumarato, pastebėta inkstų pokyčių. Visų gyvūnų rūšių atveju buvo stebėta inkstų kanalėlių epitelio regeneracija, nurodanti, kad jie buvo pažeisti. Žiurkėms, kurioms visą jų gyvenimo laiką buvo duodama vaistinio preparato (tyrimas vykdytas 2 metus), pasireiškė inkstų kanalėlių hiperplazija. Šunims, kuriems 11 mėnesių buvo kasdien per burną duodama dimetilfumarato, kortikalinė atrofija buvo stebėta vartojant 3 kartus didesnę dozę už rekomenduojamą remiantis AUC rodikliu. Beždžionėms, kurioms 12 mėnesių buvo kasdien per burną duodama dimetilfumarato, pavienių ląstelių nekrozė buvo stebėta vartojant 2 kartus didesnę dozę už rekomenduojamą remiantis AUC rodikliu. Intersticinė fibrozė ir kortikalinė atrofija buvo stebėtos vartojant 6 kartus didesnę dozę už rekomenduojamą remiantis AUC rodikliu. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Pastebėta žiurkių ir šunų patinėlių sėklidžių spermatogeninio epitelio degeneracija. Pakitimai buvo nustatyta žiurkėms sudavus apytikriai rekomenduojamą dozę, o šunims sudavus dozę 3 kartus didesnę už rekomenduojamą remiantis AUC rodikliu. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Atlikus 3 mėnesių trukmės ir ilgesnius tyrimus bei ištyrus pelių ir žiurkių priešskrandžius, nustatytos plokščialąstelinė epitelio hiperplazija ir hiperkeratozė; uždegimas; plokščialąstelinė papiloma ir karcinoma. Žmonių organizme pelių ir žiurkių priešskrandžio atitiktis nėra.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkių patinams per burną sudavus 75, 250 ir 375 mg/kg kūno svorio dimetilfumarato dozes per parą prieš poravimąsi ir jo metu nustatyta, kad net ir pati didžiausia suduota dozė (bent 2 kartus didesnė nei rekomenduojama dozė remiantis AUC rodikliu) patinų vaisingumui įtakos neturėjo. Žiurkių patelėms per burną sudavus 25, 100 ir 250 mg/kg kūno svorio dimetilfumarato dozes per parą prieš poravimąsi ir jo metu, o taip pat iki pat 7 gestacijos dienos, sumažėjo estrogeninių fazių skaičius 14 dienų laikotarpyje, o taip pat padaugėjo gyvūnų, kuriems pasireiškė ilgesnis laikotarpis po rujos, sudavus didžiausią dozę (bent 11 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę, remiantis AUC rodikliu). Tačiau šie pokyčiai vaisingumui ar gyvybingų embrionų skaičiui įtakos neturėjo.

Nustatyta, kad dimetilfumaratas prasiskverbia pro žiurkių ir triušių placentos membraną į vaisiaus kraują, o koncentracijos žiurkių ir triušių vaisiaus bei patelių plazmoje santykiškai atitinkamai yra nuo 0,48 iki 0,64 ir 0,1. Žiurkių ir triušių tyrimų metu, nepriklausomai nuo suduotų dimetilfumarato dozių, apsigimimų nepastebėta. Apvaisintoms žiurkėms organogenezės metu per burną sudavus 25, 100 ir 250 mg/kg kūno svorio dimetilfumarato dozes per parą, patelėms pasireiškė nepageidaujamas poveikis, kai dozė buvo 4 kartus didesnė už rekomenduojamą dozę, remiantis AUC rodikliu, be to, nustatytas mažas vaisių svoris ir uždelsta osifikacija (pado ir užpakalinių galūnių pirštakaulių), kai dozė buvo 11 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę, remiantis AUC rodikliu. Manoma, kad mažesnis vaisių svoris ir uždelsta osifikacija yra antrinė toksinio poveikio patelės organizmui (sumažėjęs kūno svoris ir suvartojamo maisto kiekis) pasekmė.

Apvaisintiems triušiams organogenezės metu per burną sudavus 25, 75 ir 150 mg/kg kūno svorio dimetilfumarato dozes per parą, nepastebėtas joks poveikis embriono ar vaisiaus vystymuisi, bet sumažėjo patelių kūno svoris, kai dozė buvo 7 kartus didesnė už rekomenduojamą dozę, be to, padažnėjo persileidimo atvejų, kai dozė buvo 16 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę, remiantis AUC rodikliu.

Apvaisintoms žiurkėms ir jų laktacijos laikotarpiu per burną sudavus 25, 100 ir 250 mg/kg kūno svorio dimetilfumarato dozes per parą, nustatytas mažesnis F1 jauniklių kūno svoris ir uždelstas F1 patinų lytinis brendimas, kai dozė buvo 11 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę, remiantis AUC rodikliu. F1 jauniklių vaisingumui poveikio nepastebėta. Manoma, kad mažesnis jauniklio kūno svoris yra antrinė toksinio poveikio patelės organizmui pasekmė.

Du toksinio poveikio tyrimai su žiurkių jaunikliais, kasdien sugirdant dimetilfumarato nuo 28 dienos po gimimo (DPG) iki 90-93 DPG (tai atitinka žmonių amžių nuo 3 metų), parodė panašų toksinį poveikį organams taikiniams inkstams ir priešskrandžiui, kaip ir suaugusiems gyvūnams. Pirmajame tyrime dimetilfumaratas neturėjo įtakos vystymuisi, neurologiniam elgesiui ar patinų arba patelių vaisingumui skiriant iki didžiausios 140 mg/kg per parą dozės (maždaug 4,6 kartus didesnės už rekomenduojamą dozę žmogui, remiantis ribotais AUC duomenimis vaikams). Panašiai antrojo tyrimo su jaunais žiurkių patiniais metu, sugirdant iki didžiausios 375 mg/kg per parą dimetilfumarato dozės (apie 15 kartų didesnės už numanomą AUC, susidarantį skiriant rekomenduojamą dozę vaikams) poveikio patinų reprodukciniams ir pagalbiniais organams nenustatyta. Tačiau žiurkių patinų jaunikliams buvo nustatytas sumažėjęs mineralų kiekis kauluose ir tankis šlaunikaukyje ir juosmens slanksteliuose. Kaulų densitometrijos pokyčiai taip pat buvo nustatyti žiurkių jaunikliams sugirdžius dirokšmelio fumarato – kito fumarato rūgšties esterio, kuris in vivo metabolizuojamas į tą patį aktyvų metabolitą monometilfumaratą. Nesusidarancio nepageidaujamo poveikio riba, kai žiurkių jaunikliams nebuvo stebėta densitometrijos pokyčių, yra maždaug 1,5 karto didesnė už numanomą AUC, susidarantį vartojant vaikams rekomenduojamą dozę. Galimas poveikio kaulams ryšys su mažesniu kūno svoriu, tačiau negalima atmesti ir tiesioginio poveikio. Su poveikiu kaulams susijusių radinių reikšmė suaugusiems pacientams yra nedidelė, o reikšmė vaikams – nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Kroskarmeliozės natrio druska

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Metakrilo rūgštis ir metilmetakrilato 1:1 kopolimeras

Metakrilo rūgštis ir etilakrilato 1:1 kopolimero 30 % dispersija

Talkas

Trietilo citratas

Polisorbatas 80

Glicerolio monostearatas 40-55

Kapsulė

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Briliantinis mėlynasis FCF (E133)

Kapsulės rašalas

Šelako glazūra

Juodasis geležies oksidas (E172)

Propilenglikolis (E1520)

Amonio hidroksidas 28 %

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

120 mg kapsulės: 14 ar 56 kapsulės //PVC/PVDC/aliuminio lizdinėse plokštelėse.

240 mg kapsulės: 56 arba 168 kapsulės //PVC/PVDC/aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Lenkija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

120 mg:

EU/1/22/1635/001

EU/1/22/1635/002

240 mg:
EU/1/22/1635/003
EU/1/22/1635/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 gegužė 13

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

13.01.2023

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Lenkija

arba

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Oddział Produkcyjny w Nowej Dębie
ul. Metalowca 2, 39-460 Nowa Dęba, Lenkija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Registruotojas šio vaistinio preparato PASP teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės
Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės

dimethylis fumaras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 120 mg dimetilfumarato.
Kiekvienoje kapsulėje yra 240 mg dimetilfumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Skrandyje neiros kietosios kapsulės

120 mg kapsulės:

14 skrandyje neirių kietųjų kapsulių

56 skrandyje neiros kietosios kapsulės

240 mg kapsulės:

56 skrandyje neiros kietosios kapsulės

168 skrandyje neiros kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS IŠPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) IŠPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Lenkija
(logo) POLPHARMA S.A.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

120 mg:

EU/1/22/1635/001

EU/1/22/1635/002

240 mg:

EU/1/22/1635/003

EU/1/22/1635/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

dimethyl fumarate polpharma 120 mg

dimethyl fumarate polpharma 240 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: { numeris }

SN: { numeris }

NN: { numeris }

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės
Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg skrandyje neiros kietosios kapsulės

dimethylis fumaras

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

(logo) POLPHARMA S.A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

LOT

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Vaistinis preparatas neberegiuotas

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

dimetilfumaratas (*dimethylis fumaras*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dimethyl fumarate Polpharma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dimethyl fumarate Polpharma
3. Kaip vartoti Dimethyl fumarate Polpharma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dimethyl fumarate Polpharma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dimethyl fumarate Polpharma ir kam jis vartojamas

Kas yra Dimethyl fumarate Polpharma

Dimethyl fumarate Polpharma yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos **dimetilfumarato**.

Kam Dimethyl fumarate Polpharma vartojamas

Dimethyl fumarate Polpharma vartojamas recidyvuojančiai remituojančiai išsėtinei sklerozei (IS) gydyti 13 metų amžiaus ir vyresniems pacientams.

IS – tai ilgą laiką trunkanti liga, kuri pažeidžia centrinę nervų sistemą (CNS), įskaitant galvos ir nugaros smegenis. Recidyvuojančiai-remituojančiai IS būdingi pasikartojantys nervų sistemos sutrikimo simptomų sustipėjimai (recidyvai). Kiekvieno paciento simptomai skiriasi, tačiau dažniausiai pasireiškia ap sunkinta eisena, pusiausvyros ir regos sutrikimai (pvz., neryškus matymas ar dvejinimasis akyse). Šie simptomai gali visiškai išnykti praėjus recidyvui, tačiau kartais kai kurių jų gali išlikti.

Kaip Dimethyl fumarate Polpharma veikia

Manoma, kad Dimethyl fumarate Polpharma veikia organizmo apsaugos sistemą ir neleidžia jai pažeisti galvos bei nugaros smegenų. Šis procesas taip pat gali padėti pristabdyti IS progresavimą ateityje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dimethyl fumarate Polpharma

Dimethyl fumarate Polpharma vartoti draudžiama:

- **jeigu yra alergija dimetilfumaratui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jei įtariama, kad sergate reta galvos smegenų infekcija, vadinama progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), arba jei PDL buvo patvirtinta.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dimethyl fumarate Polpharma gali turėti įtakos Jūsų **baltųjų kraujo ląstelių skaičiui, inkstų ir kepenų** funkcijai. Prieš pradėdami vartoti Dimethyl fumarate Polpharma, Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad nustatytų baltųjų kraujo ląstelių skaičių, ir patikrins Jūsų inkstų bei kepenų veiklą. Šiuos tyrimus Jūsų gydytojas atliks periodiškai viso gydymo metu. Jei Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekis gydymo metu sumažėja, Jūsų gydytojas gali nuspręsti Jums atlikti papildomus tyrimus arba nutraukti gydymą.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Dimethyl fumarate Polpharma, jeigu sergate:

- sunkia **inkstų** liga;
- sunkia **kepenų** liga;
- **skrandžio** ar **žarnų** liga;
- sunkia **infekcija** (pvz., plaučių uždegimu).

Gydant dimetilfumaratu, gali pasireikšti juostinė pūslelinė (*herpes zoster*). Kai kuriais atvejais pasitaikė sunkių komplikacijų. Jei įtariate, kad Jums pasireiškė bet kokie juostinės pūslelinės simptomai, **turite nedelsiant pranešti apie tai gydytojui**.

Jei manote, kad Jūsų IS blogėja (pvz., pasireiškia silpnumas ar regos pokyčiai) arba pastebite bet kokių naujų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti retos galvos smegenų infekcijos, vadinamos progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), simptomai. PDL yra sunki būklė, kuri gali sukelti sunkią negalią arba mirtį.

Buvo pranešta apie retą, bet sunkų inkstų sutrikimą (Fankoni sindromą), pasireiškusį vartojant vaistą, kurio sudėtyje yra dimetilfumarato kartu su kitais fumaro rūgšties esteriais, psoriazei (odos ligai) gydyti. Jei pastebėjote, kad daugiau šlapinatės, Jus labiau troškina ir geriate daugiau nei įprastai, Jūsų raumenys atrodo silpnesni, Jūs susilaužėte kaulą arba tiesiog jaučiate skausmus, kuo greičiau pasitarkite su gydytoju, kad tai galėtų būti iširta.

Vaikams ir paaugliams

Pirmiau išvardyti įspėjimai ir atsargumo priemonės taip pat galioja ir vaikams. Dimethyl fumarate Polpharma galima vartoti 13 metų amžiaus ir vyresniems vaikams ir paaugliams. Duomenų apie vartojimą jaunesniems nei 10 metų amžiaus vaikams nėra.

Kiti vaistai ir Dimethyl fumarate Polpharma

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**, ypač jei vartojate ar vartojote:

- vaistus, kurių sudėtyje yra **fumarų rūgšties esterių** (fumaratų), naudojamų psoriazės gydyme;
- **vaistus, kurie veikia organizmo imuninę sistemą**, įskaitant **kitus IS gydymui skiriamus vaistus**, pavyzdžiui, fingolimodą, natalizumabą, teriflunomidą, alemtuzumabą, okrelizumabą ar kladribiną arba kai kuriuos **vėžio** gydymui dažnai naudojamus vaistus (rituksimabą ar mitoksantroną);
- **vaistus, kurie veikia inkstus**, įskaitant kai kuriuos **antibiotikus** (skiriamus infekcijoms gydyti), **šlapimo išskyrimą skatinančias tabletes** (*diuretikas*), **tam tikrų rūšių skausmą malšinančius vaistus** (pvz., ibuprofeną ir panašius prieš uždegiminius vaistus bei vaistus, išgytus be recepto) ir vaistus, kurių sudėtyje yra **ličio**;
- Dimethyl fumarate Polpharma vartojimas kartu su kai kurių tipų **vakcinomis** (*gyvosiomis vakcinomis*) gali sukelti infekciją, todėl jų reikėtų vengti. Gydytojas patars, ar reikia skiepytis kitų tipų vakcinomis (*negyvosiomis vakcinomis*).

Dimethyl fumarate Polpharma vartojimas su alkoholiu

Išgėrus Dimethyl fumarate Polpharma reikia valandą vengti vartoti didesnę kiekį (daugiau kaip 50 ml) stipriųjų alkoholinių gėrimų (kuriuose yra daugiau kaip 30 % alkoholio tūrio, pvz., spirito), nes alkoholis gali sąveikauti su vaistu. Tai gali sukelti skrandžio uždegimą (*gastritą*), ypač jeigu žmogus linkęs sirgti gastritu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Neštumas

Jeigu esate nėščia, Jums negalima vartoti Dimethyl fumarate Polpharma prieš tai nepasitarus su gydytoju.

Žindymas

Nežinoma, ar Dimethyl fumarate Polpharma sudėtyje esanti veiklioji medžiaga patenka į motinos pieną. Dimethyl fumarate Polpharma neturi būti vartojamas žindymo metu. Gydytojas padės nuspręsti, ar turite nutraukti žindymą, ar Dimethyl fumarate Polpharma vartojimą. Tai daroma atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dimethyl fumarate Polpharma poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nežinomas.

Dimethyl fumarate Polpharma poveikis Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra tikėtinas.

Dimethyl fumarate Polpharma sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Dimethyl fumarate Polpharma

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Pradinė dozė

Po 120 mg du kartus per parą.

Šią pradinę dozę vartokite pirmąsias 7 dienas, o po to vartokite įprastinę dozę.

Įprastinė dozė

Po 240 mg du kartus per parą.

Dimethyl fumarate Polpharma skirtas vartoti per burną.

Nurykite visą kapsulę užgerdami trupučiu vandens. Kapsulės nedalinkite, nesmulkinkite, netirpinkite, nečiulpkite ir nekramtykite, nes dėl to gali dažniau pasireikšti kai kurių šalutinių reiškinių.

Dimethyl fumarate Polpharma vartokite valgio metu – tai gali padėti sumažinti kai kurių labai dažnų šalutinių reiškinių (jie nurodyti 4 skyriuje) pasireiškimo riziką.

Ką daryti pavartojus per didelę Dimethyl fumarate Polpharma dozę?

Jei pavartojote per daug kapsulių, **nedelsdami pasitarkite su gydytoju.** Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis, parašus į aprašytą toliau 4 skyriuje.

Pamiršus pavartoti Dimethyl fumarate Polpharma

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Praleistą dozę galite suvartoti, jei iki kitos dozės vartojimo lieka bent 4 valandų laikotarpis. Priešingu atveju palaukite, kol ateis laikas išgerti kitą įprastą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Vartojant Dimethyl fumarate Polpharma gali sumažėti limfocitų (baltųjų kraujo ląstelių tipas) skaičius. Jei baltųjų kraujo ląstelių skaičius išlieka mažas, gali padidėti infekcijos rizika, įskaitant retos galvos smegenų infekcijos, vadinamos progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), riziką. PDL gali sukelti sunkią negalią arba mirtį. PDL pasireiškė po 1–5 gydymo metų ir todėl Jūsų gydytojas turi toliau stebėti Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekį viso gydymo metu, o Jūs turite stebėti visus galimus PDL simptomus, kaip aprašyta toliau. PDL rizika gali būti didesnė, jei anksčiau vartojote vaistus, sutrikdančius organizmo imuninės sistemos funkciją.

PDL simptomai gali būti panašūs į IS paūmėjimo simptomus. Simptomai gali apimti naujai pasireiškusių arba progresuojančių silpnumą vienoje kūno pusėje, nerangumą, regos, mąstymo arba atminties pokyčius, arba sumišimą ar asmenybės pokyčius, arba kalbos ir bendravimo sunkumus, trunkančius ilgiau nei kelias dienas. Todėl, jeigu manote, kad Jūsų IS pablogėja, arba pastebėjote kokių nors naujų simptomų, kol vartojate dimetilfumarato, labai svarbu, kad kuo greičiau pasitartumėte su gydytoju. Taip pat pasikalbėkite su savo partneriu ar globėjais ir informuokite juos apie Jums taikomą gydymą. Gali atsirasti simptomų, kurių patys galite nepastebėti.

→ **Jei pasireiškia bet kurie iš šių simptomų, nedelsdami skambinkite savo gydytojui**

Sunkios alerginės reakcijos

Sunkių alerginių reakcijų dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis (dažnis nežinomas). Paraudusi veido ar kūno oda (*paraudimas*) yra labai dažnas šalutinis poveikis. Tačiau, jei paraudimą lydi raudonas išbėrimas arba dilgėlinė, o **taip pat** Jums pasireiškė bent vienas iš šių simptomų:

- veido, lūpų, burnos ar liežuvio tinimas (*angioneurozinė edema*),
- švokštimas, apsunkintas kvėpavimas arba dusulys (*dispnėja, hipoksija*),
- galvos svaigimas arba sąmonės netekimas (*hipotenzija*),

tada tai gali būti sunki alerginė reakcija (*anafilaksija*).

→ **Nedelsdami nutraukite Dimethyl fumarate Polpharma vartojimą ir kreipkitės į gydytoją**

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti *dažniau kaip 1 iš 10 asmenų*:

- veido ar kūno odos paraudimas, šilumos, karščio ar deginimo arba niežėjimo pojūtis (*paraudimas*);
- laisvi viduriai (*viduriavimas*);
- pykinimo pojūtis (*pykinimas*);
- skrandžio skausmas arba skrandžio spazmai.

→ **Vaisto vartojant valgio metu** aukščiau aprašytas šalutinis poveikis gali pasireikšti rečiau

Dimethyl fumarate Polpharma vartojimo metu atliekant šlapimo tyrimą labai dažnai nustatoma medžiaga, vadinamą ketonais, kurios natūraliai susidaro organizme.

Pasitarkite su gydytoju apie tai, kaip išvengti šio šalutinio poveikio. Gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamą vaisto dozę. Nemažinkite vaisto dozės, kol to padaryti nenurodys gydytojas.

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti *ne dažniau kaip 1 iš 10 asmenų*:

- žarnų gleivinės uždegimas (*gastroenteritas*);
- vėmimas;
- nevirškinimo pojūtis (*dispepsija*);
- skrandžio gleivinės uždegimas (*gastritas*);
- virškinimo trakto sutrikimas;
- deginimo pojūtis;
- karščio banga, karščio pojūtis;
- niežinti oda (*niežulys*);
- išbėrimas;

- rausvos ar raudonos dėmės ant odos (*eritema*)
- plaukų slinkimas (*alopecija*).

Šalutinis poveikis, kuris gali būti nustatytas atlikus kraujo ar šlapimo tyrimus

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius kraujyje (*limfocitopenija, leukopenija*). Dėl baltųjų kraujo ląstelių sumažėjimo organizmas gali blogiau kovoti su infekcija. Jei susirgote sunkia infekcija (pvz., plaučių uždegimu), nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- šlapime randama baltymų (*albumino*);
- kepenų fermentų (*ALT, AST*) aktyvumo kraujyje padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti *ne dažniau kaip 1 iš 100 asmenų*:

- alerginės reakcijos (*padidėjęs jautrumas*);
- sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- kepenų uždegimas ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (*ALT arba AST kartu su bilirubino kiekiu padidėjimu*);
- juostinė pūslelinė (*herpes zoster*), pasireiškianti tokiais simptomais, kaip pūslelės, odos deginimas, niežėjimas arba skausmas, paprastai vienoje viršutinės kūno dalies pusėje arba veide, ir kitais simptomais, pvz., karščiavimu ir silpnumu ankstyvosiose infekcijos stadijose, po kurių atsiranda tirpimas, niežėjimas ar raudonos dėmės su stipriu skausmu;
- sloga (*rinorėja*).

Vaikai (13 metų amžiaus ir vyresni) ir paaugliai

Pirmiau išvardytas šalutinis poveikis taip pat tinka vaikams ir paaugliams. Tam tikras šalutinis poveikis buvo nustatytas dažniau vaikams ir paaugliams nei suaugusiesiems, pvz., galvos skausmas, pilvo skausmas ar pilvo spazmai, vėmimas, gerklės skausmas, kosulys ir skausmingos mėnesinės.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Pranešimą apie šalutinį poveikį galite pateikti šiais būdais: tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dimethyl fumarate Polpharma

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dimethyl fumarate Polpharma sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dimetilfumaratas.

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg: kiekvienoje kapsulėje yra 120 mg dimetilfumarato. Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg: kiekvienoje kapsulėje yra 240 mg dimetilfumarato.

- Pagalbinės medžiagos yra:

Kapsulės turinys: kroskarmeliozės natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, metakrilo rūgšties ir metilmetakrilato 1:1 kopolimeras, metakrilo rūgšties ir etilakrilato 1:1 kopolimero 30 % dispersija, talkas, trietilo citratas, polisorbata 80, glicerolio monostearatas 40-55.

Kapsulė: želatina, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), briliantinis mėlynasis FCF (E133). Kapsulės rašalas: šelako glazūra, juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520), amonio hidroksidas 28 %.

Dimethyl fumarate Polpharma išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg: kietosios želatininės kapsulės, 19 mm ilgio, su baltos spalvos korpusu ir šviesiai žalios spalvos dangteliu, su užrašu „120 mg“ ant korpuso. Tiekiamos pakuotėse po 14 arba 56 kapsules.

Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg: kietosios želatininės kapsulės, 23 mm ilgio, šviesiai žalios spalvos, su užrašu „240 mg“ ant korpuso. Tiekiamos pakuotėse po 56 arba 168 kapsules.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Lenkija
tel. +48 22 364 61 01

Gamintojas

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Lenkija

arba

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Oddział Produkcyjny w Nowej Dębie
ul. Metalowca 2, 39-460 Nowa Dęba, Lenkija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

FI

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: +358 010 6133 400
Info.suomi@sandoz.com

FR

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92300 Devallois-Perret
Tél. : +33 1 49 64 48 00

NL

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

SE

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14

DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
Info.sverige@sandoz.com

HR

Predstavnik nositelja odobrenja za Republiku Hrvatsku
Jadran – Galenski laboratorij d.d.
Svilno 20
51000 Rijeka Hrvatska
Tel: + 385 51 546 399

SI

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.o.o. Ljubljana
Litostrojska cesta 46A
1000 Ljubljana

BG

„З. Ф. Полфарма – клон България“
бул. Симеоновско шосе 85 „З“, Офис център Магнолия, вх. Б, ет. 3, офис 3
1734 София, Студентски град
Тел: +359 (2) 440 0843

CZ, SK

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., organizační složka
Květnového vítězství 332/31
149 00 Praha – Chodov
Česká Republika
Tel: +420 272 656 940

DE

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

LV, LT, EE

POLPHARMA S.A. atstovybė
E. Ožeškienės g. 18A
LT-44254 Kaunas
Lietuva/Leedu
Tel. +370 37 325131

CY, EL

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Πολωνία
Τηλ:
+ 48 22 364 61 01

AT, BE, DK, ES, IE, IS, IT, HU, LU, MT, NO, PL, PT, RO, UK (NI)

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Poleń/Pologne/Polonia/Pholainn/Pólland/Lengyelország/Polonja/Polônia/Poland
Tél/Tel/Tlf/Sími/Tel.
+ 48 22 364 61 01

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas