

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

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

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Skrandyje neiri kietoji kapsulė (skrandyje neiri kapsulė)

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

Mėlynai žalios ir baltos spalvos skrandyje neirios kietosios kapsulės, 21,7 mm ilgio, ant kurių virš „DF-120“ yra užrašas „MYLAN“, kuriose yra baltų arba beveik baltų enterine plėvele dengtų granulių.

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

Mėlynai žalios spalvos skrandyje neirios kietosios kapsulės, 21,7 mm ilgio, ant kurių virš „DF-240“ yra užrašas „MYLAN“, kuriose yra baltų arba beveik baltų enterine plėvele dengtų granulių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradamas 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.

Laikiniai sumažinus dozę iki po 120 mg du kartus per parą, nepageidaujamos reakcijos, susijusios su 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 Mylan reikia vartoti valgio metu (žr. 5.2 skyrių). Valgio metu vartojamas vaistinis preparatas geriau toleruojamas tiems pacientams, kuriems gali pasireikšti paraudimas ar nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos (žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

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 funkcija, neištirtas. 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 suaugusiems 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.

Dimethyl fumarate Mylan 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 daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujo ir laboratoriniai tyrimai

Klinikinių tyrimų metu 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 ištirti prieš pradedant 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 savaičių 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 ištirti prieš pradedant 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 mažesnis už normos ribą, prieš pradedant gydymą dimetilfumaratu būtina nuodugniai įvertinti galimas priežastis. Dimetilfumarato poveikis pacientams, kurių limfocitų skaičius kraujyje buvo sumažėjęs iki gydymo pradžios, nebuvo ištirtas, todėl gydant šiuos pacientus reikia laikytis atsargumo priemonių. Dimetilfumarato negalima skirti pacientams, kuriems yra sunki limfopenija (limfocitų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$).

Pradėjus 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:

pacientams, kuriems ilgalaikė sunki limfopenija (limfocitų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$) tęsiasi ilgiau nei 6 mėnesius, dimetilfumarato vartojimą reikia nutraukti;

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 naudos 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, sprendimui atnaujinti ar neatnaujinti gydymą Dimethyl fumarate Mylan po to, kai jis buvo nutrauktas, turi remtis klinikiniu vertinimu.

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT)

Prieš pradedant 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, sukelia Džono-Kaningemo viruso (*John-Cunningham virus*, JCV), kuri gali būti mirtina arba gali sukelti sunkią negalią.

PDL atvejų pasireiškė dimetilfumaratą ir kitus vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra fumaratų, vartojusiems pacientams, kuriems buvo limfopenija (limfocitų skaičius mažesnis už ANR). Atrodo, kad užsitęsusi vidutinio sunkumo arba sunki limfopenija didina PDL riziką vartojant dimetilfumaratą, 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 kiekybiniu 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 ištirta 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 vaistinėmis preparatais

Tyrimų, skirtų dimetilfumarato veiksmingumui ir saugumui įvertinti, kai pacientų gydymas kitais ligą modifikuojančiais vaistinėmis preparatais buvo keičiamas į gydymą dimetilfumaratu, neatlikta. Ankstesnis gydymas imunosupresiniais vaistinėmis preparatais gali turėti įtakos dimetilfumaratu gydomų pacientų PDL vystymuisi.

PDL atvejai pasireiškė pacientams, kurie anksčiau buvo gydomi natalizumabu, keliančiu žinomą PDL riziką. 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 pacientų gydymas kitais ligą modifikuojančiais vaistinėmis 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 reaktyvacijos 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

Pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, dimetilfumarato poveikis neištirtas, todėl gydant šiuos pacientus reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.2 skyrių).

Sunkios formos aktyvi virškinimo trakto liga

Pacientams, sergantiems sunkios formos aktyvia virškinimo trakto liga, dimetilfumarato poveikis neištirtas, todėl gydant šiuos pacientus reikia laikytis atsargumo priemonių.

Paraudimas

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

3 pacientams iš visų 2 560 klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių ir dimetilfumaratu gydytų pacientų, pasireiškė sunkūs 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 reakcijai (žr. 4.2, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Anafilaksinės reakcijos

Vaistinį preparatą pateikus 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 sukeliamos anafilaksijos mechanizmas nežinomas. Reakcijos paprastai pasireiškia po pirmosios dozės vartojimo, tačiau taip pat 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 kontroliuojamų tyrimų metu infekcijų dažnis (60 % palyginti su 58 %) ir sunkių infekcijų dažnis (2 % palyginti su 2 %) buvo panašūs tarp pacientų, kuriems atitinkamai buvo skiriamas dimetilfumaratas arba placebo. Tačiau dėl imunomoduliacinių dimetilfumarato savybių (žr. 5.1 skyrių), jei pacientui pasireiškia sunki infekcija, būtina apsvarstyti, ar nereikėtų laikinai nutraukti gydymo Dimethyl fumarate Mylan, ir pakartotinai įvertinti naudą bei riziką prieš atnaujinant gydymą. Dimethyl fumarate Mylan vartojantiems pacientams turi būti paaiškinta, kad apie infekcijos simptomus reikia pranešti gydytojui. Sunkiomis infekcijomis sergančių pacientų negalima pradėti gydyti Dimethyl fumarate Mylan, 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 išsivysčiusią juostinę pūslelinę, juostinės pūslelinės sukeltą akių ligą, juostinės pūslelinės sukeltą ausų ligą, juostinės pūslelinės neurologinę infekciją, juostinės pūslelinės sukeltą meningoencefalitą ir *herpes zoster* meningomielitą. Šie atvejai gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu. Stebėkite Dimethyl fumarate Mylan vartojančius pacientus, ar nėra juostinės pūslelinės požymių ir simptomų, ypač kai yra pranešta apie jiems kartu esančią limfocitopeniją. Pasireiškus juostinei pūslelei, reikia skirti tinkamą juostinės pūslelinės gydymą. Apsvarstykite galimybę pertraukti pacientų, kuriems yra sunkių infekcijų, gydymą Dimethyl fumarate Mylan, kol infekcija bus išgydyta (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo pradžia

Gydymą Dimethyl fumarate Mylan reikia pradėti palaipsniui, kad mažiau pasireikštų 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 ir kitų fumaro rūgšties esterių derinys. Ankstyva Fankoni sindromo diagnozė ir gydymo dimetilfumaratu nutraukimas yra svarbūs siekiant išvengti inkstų funkcijos sutrikimo ir osteomaliacijos, nes sindromas paprastai būna grįžtamas. Svarbiausi požymiai yra proteinurija, gliukozurija (kai cukraus koncentracija kraujyje yra normali), 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 nelokaliuotu kaulų skausmu, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujo serume ir stresiniai lūžiai. Svarbu, kad Fankoni sindromas gali pasireikšti nepadidėjus kreatinino koncentracijai ar nesumažėjus glomerulų filtravimo greičiui. Jeigu simptomai neišaiškūs, reikia apsvarstyti Fankoni sindromo tikimybę ir atlikti atitinkamus tyrimus.

Vaikų populiacija

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

Ilgalaikis Dimethyl fumarate Mylan saugumas vaikų populiacijoje dar neištirtas.

Natrio kiekis

Vienoje 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

Dimethyl fumarate Mylan, derinamo su priešnavikiniais ar slopinančiais imunitetą preparatais, poveikis neištirtas, todėl jį derinant 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 Dimethyl fumarate Mylan metu galima apsvarstyti galimybę kartu skirti negyvasias vakcinas pagal nacionalinį profilaktinių skiepų kalendorių. Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame iš viso dalyvavo 71 pacientas, sergantis recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze, pacientams, vartojusiems dimetilfumaratą 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 po vakcinacijos padidėjimas ≥ 2 kartus, palyginti su titru prieš vakcinaciją) į stabligės anatoksiną (imuninį atsaką sukeliantį (angl. *recall*) antigeną) ir konjuguotą polisacharidinę vakciną nuo C serogrupių meningokokų sukeliamų 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 šias tris vakcinas titro padidėjimas ≥ 4 kartus, abiejose gydymo grupėse buvo pasiektas mažiau tiriamųjų. Buvo nustatytas mažas atsako į stabligės anatoksiną ir 3 serotipo pneumokokinę polisacharidą skaitinis skirtumas nepegiliuoto interferono naudai.

Klinikinių duomenų apie gyvųjų susilpnintų vakcinų veiksmingumą ir saugumą Dimethyl fumarate Mylan vartojantiems pacientams nėra. Gyvosios vakcinos gali padidinti klinikinių infekcijų riziką ir

neturėtų būti skiriamos Dimethyl fumarate Mylan gydomiems pacientams, išskyrus išimtinius atvejus, kai šią galimą riziką nusveria rizika, atsirandanti, jei asmuo nebūtų paskiepytas.

Gydymo Dimethyl fumarate Mylan metu reikėtų vengti tuo pačiu metu vartoti kitų fumaro rūgšties darinių (vietinio 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, galimos vaistinių preparatų sąveikos rizikos nenustatyta.

Paprastai išsėtine skleroze sergantiems pacientams skiriami vaistiniai preparatai – į raumenis leidžiami 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 paraudimą sukelia prostaglandinas. Dviejų atliktų tyrimų su sveikais savanoriais metu atitinkamai 4 dienas ir 4 savaites vartojant 325 mg (arba lygiavertės) dozės ne enterinė plėvele dengtas acetilsalicilo rūgšties tabletes 30 minučių prieš vartojant dimetilfumaratą, dimetilfumarato farmakokinetikos savybės nepakito. Prieš skiriant acetilsalicilo rūgštį kartu su Dimethyl fumarate Mylan pacientams, sergantiems recidyvuojančia remituojančia IS, turi būti įvertinta galima rizika, susijusi su gydymu acetilsalicilo rūgštimi. Ilgalaikis (> 4 savaičių trukmės) nuolatinis acetilsalicilo rūgšties vartojimas neištirtas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Tuo pačiu metu gydant nefrotoksinais vaistinėmis preparatais (pvz., aminoglikozidais, diuretikais, nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo arba ličiu), Dimethyl fumarate Mylan 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 Dimethyl fumarate Mylan 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 sąveikos tarp dimetilfumarato ir geriamųjų kontraceptikų nenustatyta. Tyrimo *in vivo* metu vartojant dimetilfumaratą 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 Dimethyl fumarate Mylan 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). Dimethyl fumarate Mylan nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių (žr. 4.5 skyrių). Dimethyl fumarate Mylan nėštumo metu galima vartoti tik tuomet, kai neabejotinai būtina ir jei galima nauda viršija galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar dimetilfumaratas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti gydymą Dimethyl fumarate Mylan.

Vaisingumas

Duomenų apie dimetilfumarato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Ikiklinikinių 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

Dimethyl fumarate Mylan gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau klinikiniais dimetilfumarato tyrimais nebuvo nustatyta poveikio, kuris galimai turėtų įtakos šiam gebėjimui.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

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

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 dažnis 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 klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija
Infekcijos ir infestacijos	Gastroenteritas	Dažnas
	Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)	Dažnis nežinomas
	Juostinė pūslelinė (<i>herpes zoster</i>) ¹	Dažnis nežinomas
	Limfopenija	Dažnas

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Leukopenija	Dažnas
	Trombocitopenija	Nedažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Nedažnas
	Anafilaksija	Dažnis nežinomas
	Dispėja	Dažnis nežinomas
	Hipoksija	Dažnis nežinomas
	Hipotenzija	Dažnis nežinomas
	Angioneurozinė edema	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Deginimo jausmas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Paraudimas	Labai dažnas
	Karščio banga	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos 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 aminotransferazės aktyvumas	Dažnas
	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	Dažnas
	Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas	Dažnis nežinomas
	Alopecija	Dažnas
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 acetono	Labai dažnas
	Šlapime rasta albumino	Dažnas
	Sumažėjęs leukocitų kiekis	Dažnas

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Paraudimas

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu pastebėta, kad paraudimo atvejų (34 %, palyginti su 4 %) ir karščio bangų atvejų (7 %, palyginti su 2 %) atitinkamai dažniau pasireiškė tarp dimetilfumaratu gydytų pacientų nei tarp pacientų, kurie vartojo placebą. Paraudimas dažniausiai apibūdinamas kaip paraudimas arba karščio banga, tačiau gali apimti ir kitus sutrikimus (pvz., šilumos pojūtį, raudonumą, niežulį ir deginimo jausmą). Paraudimo reiškinių dažniausiai pasireiškė gydymo pradžioje (ypač pirmąjį gydymo mėnesį), o tiems pacientams, kuriems buvo paraudimas, šie reiškiniai gali protarpiais kartotis viso gydymo Dimethyl fumarate Mylan metu. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė paraudimas, jis buvo lengvas arba vidutinio sunkumo. Iš viso 3 % pacientų, gydytų dimetilfumaratu, nutraukė gydymą dėl paraudimo. Sunkus 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 %, palyginti su 10 %), pykinimo (12 %, palyginti su 9 %), viršutinės pilvo dalies skausmo (10 %, palyginti su 6 %), pilvo skausmo (9 %, palyginti su 4 %), vėmimo (8 %, palyginti su 5 %) ir dispepsijos (5 %, palyginti su 3 %)) atvejų atitinkamai dažniau pasireiškė dimetilfumaratu gydytų pacientų grupėje nei pacientų, kurie vartojo placebo, grupėje. Virškinimo trakto sutrikimai dažniau pasireiškė 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, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, daugiausia pasireiškė pirmaisiais 6 gydymo mėnesiais. Padidėjęs alanino aminotransferazės ir aspartato aminotransferazės aktyvumas, ≥ 3 kartus viršijantis VNR, buvo pastebėtas atitinkamai 5 % ir 2 % pacientų, kurie vartojo placebo, 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 dimetilfumaratą, tiek placebo vartojusių pacientų grupėse buvo panašus. Atvejų, kai transaminazių aktyvumas 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 aktyvumo ir vaistinio preparato sukeltą kepenų pažeidimo reiškinius (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 daugumos pacientų (> 98 %) limfocitų kiekis prieš pradedant gydymą buvo normalus. Pradėjus gydymą dimetilfumaratu, vidutinis limfocitų kiekis per pirmuosius metus sumažėjo, o vėliau stabilizavosi. Vidutiniškai limfocitų kiekis sumažėjo maždaug 30 %, palyginti 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 placebo, 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, nekontroliuojamo, perspektyvinio poregistracinio tyrimo metu 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 $< 0,1 \times 10^9/l$.

Kontroliuojamų ir nekontroliuojamų klinikinių tyrimų metu 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-Kaningo viruso (*John Cunningham virus*, JCV) infekcijų, sukeliančių progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL), atvejus (žr. 4.4 skyrių). PDL gali būti mirtina arba sukelti sunkią negalią. Vieno iš klinikinių tyrimų metu 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 skirtingas (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 buvo padidėjęs.

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. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, dauguma juostinės pūslelinės infekcijos atvejų buvo nesunkūs ir gydymo metu šie reiškiniai išnyko. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, gauta nedaug duomenų apie absoliutų limfocitų skaičių (ALS) pacientams, kuriems 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, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebą, sumažėjo 1,25-dihidroksivitamino D kiekis (procentinio sumažėjimo po 2 metų, palyginti su pradinėmis reikšmėmis, mediana buvo atitinkamai 25 % ir 15 %), o parathormono (PTH) kiekis padidėjo (procentinio padidėjimo po 2 metų, palyginti su pradinėmis reikšmėmis, mediana buvo atitinkamai 29 % ir 15 %). Vidutinės šių dviejų rodiklių reikšmės išliko normos ribose.

Pirmaisiais 2 gydymo mėnesiais pastebėtas laikinas vidutinio eozinofilų kiekio padidėjimas.

Vaikų populiacija

Dimethyl fumarate Mylan saugumas išsėtine skleroze sergantiems vaikams, jaunesniems kaip 18 metų, dar neištirtas. Atliekant mažos apimties, 24 savaitių trukmės, atvirąjį, nekontroliuojamąjį tyrimą, kurio metu buvo tiriami RRIS sergantys vaikai nuo 13 iki 17 metų (vaistinio preparato jie vartojo 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 savaitių trukmės tęstinis tyrimas (po 240 mg du kartus per parą; saugumo populiacija $n = 20$), saugumo savybių duomenys atrodė panašūs į suaugusių pacientų duomenis.

Atliekant 96 savaitių 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 placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų. Todėl negalima atmesti klinikinių tyrimų plano indėlio į skaitinius nepageidaujamų reakcijų skirtumus tarp vaikų ir suaugusiųjų populiacijų.

Vaikams dažniau ($\geq 10\%$) 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. Vartojant dimetilfumarato dažniausiai iš šių reiškinių 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. Vartojant dimetilfumarato, dažniausiai iš šių reiškinių 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 savaitių trukmės atvirąjį, nekontroliuojamąjį tyrimą, kurio metu 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 savaitių 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 neiširti.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros 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. Ikiklinikinių 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]).

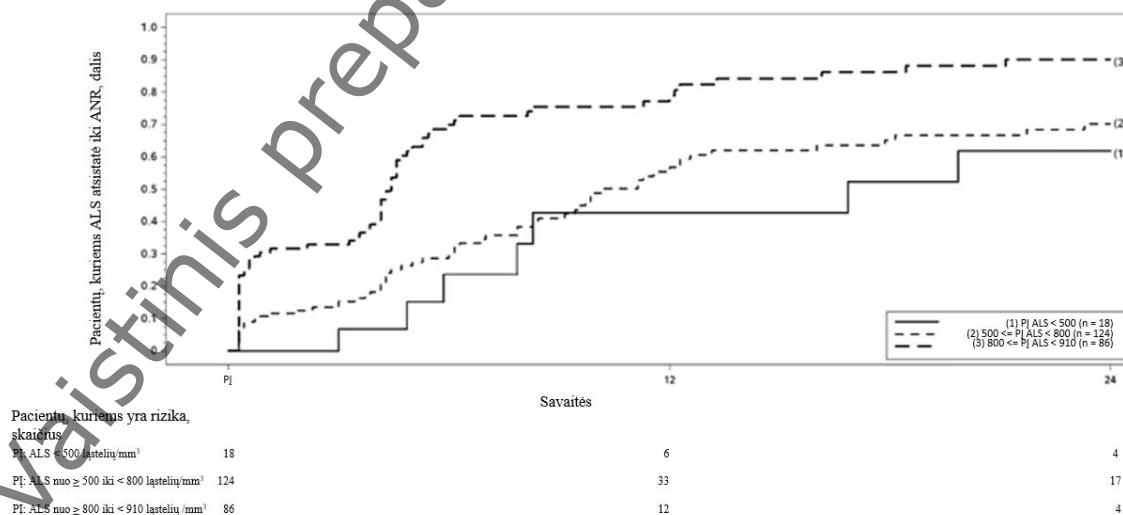
Farmakodinaminis poveikis

Poveikis imuninei sistemai

Ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad dimetilfumaratas pasižymi priešuždegiminėmis ir imunomoduliacinėmis savybėmis. Iš ikiklinikinių modelių matyti, kad dimetilfumaratas ir monometilfumaratas, pirminis dimetilfumarato metabolitas, reaguodami su uždegiminiu dirgikliu, reikšmingai slopino imuninės sistemos ląstelių aktyvinimą ir tokiu būdu mažino 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 priešuždegiminių ląstelių gamybą (T_H2). Pastebėtas gydymasis dimetilfumarato poveikis, vertinant daugelį uždegiminių ir neuorūdegiminių pažeidimų modelių. III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo IS sergantys pacientai (DEFINE, CONFIRM ir ENDORSE), metu pradėjus gydymą dimetilfumaratu, vidutinis limfocitų kiekis, palyginti su pradine reikšme, per pirmuosius metus vidutiniškai sumažėjo maždaug 30 %, o vėliau stabilizavosi. Šių tyrimų metu 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, dalis, neskaitant ilgalaikės sunkios limfopenijos atvejų. Pradinis įvertinimas (PI) prieš atsistatant buvo apibrėžiamas kaip paskutinis nustatytas ALS rodmuo gydymo metu prieš nutraukiant dimetilfumarato vartojimą. Apytikriai apskaičiuota pacientų, kuriems PI metu buvo nustatyta lengva, vidutinio sunkumo arba sunki limfopenija ir kurių limfocitų skaičius atsistatys iki ANR (ALS $\geq 0,9 \times 10^9/l$), dalis 12-ą ir 24-ą savaitėmis pateikiama 1 lentelėje, 2 lentelėje ir 3 lentelėje su 95 % taškiniais pasikliautiniais intervalais. Kaplano-Mejerio metodu nustatyto išgyvenamumo funkcijos įvertinio 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



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

Rizikos grupei priklausančių pacientų, kuriems yra lengva limfopenija ^a , skaičius	Pradinis įvertinimas N = 86	12-a savaitė N = 12	24-a savaitė N = 4
Dalis, kuri pasieks 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 PĮ metu, neskaitant pacientų, kuriems yra ilgalaikė sunki limfopenija.

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

Rizikos grupei priklausančių pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo limfopenija ^a , skaičius	Pradinis įvertinimas N = 124	12-a savaitė N = 33	24-a savaitė N = 17
Dalis, kuri pasieks 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 PĮ metu, neskaitant pacientų, kuriems yra ilgalaikė sunki limfopenija.

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

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

^a Pacientai, kurių ALS yra < 500 ląstelių/mm³ PĮ metu, neskaitant pacientų, kuriems yra ilgalaikė sunki 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), kurių metu buvo tiriami asmenys, sergantys recidyvuojančia-remituojančia išsėtine 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 laikotarpiu prieš atsitiktinę atranką pasireiškė bent vienas recidyvas arba likus 6 savaitėms 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).

Palyginti 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, palyginti su placebo, tyrimo CONFIRM metu buvo atitinkamai 0,286 ir 0,401, o tai atitinka sumažėjimą 29 % ($p = 0,013$), kuris yra panašus į nurodytą patvirtintoje vaistinio preparato skyrimo informacijoje.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebas	Dimetil-fumaratas po 240 mg du kartus per parą	Placebas	Dimetil-fumaratas po 240 mg du kartus per parą	Glatirame-ro 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 režimu 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)**

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebas	Dimetil-fumaratas po 240 mg du kartus per parą	Placebas	Dimetil-fumaratas po 240 mg du kartus per parą	Glatirame-ro acetatas
Šansų santykis (95 % PI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Naujų T1 režimu 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)

^a Visi 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; # statistiškai nereikšminga

Į 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 visų 3 tyrimų metu, o 249 pacientai, kurie tyrimų DEFINE ir CONFIRM metu anksčiau vartojo placebą, tyrimo ENDORSE metu buvo pradėti gydyti po 240 mg vaistinio preparato du kartus per parą. Pacientai, kurie nuolat vartojo vaistinį preparatą du kartus per parą, buvo gydomi iki 12 metų.

Tyrimo ENDORSE metu daugiau nei pusė visų pacientų, vartojusių po 240 mg dimetilfumarato du kartus per parą, recidyvų nepasireiškė. Pacientams, nuolat vartojusiems vaistinį preparatą du kartus per parą visų 3 tyrimų metu, koreguotas ARR buvo 0,187 (95 % PI: 0,156, 0,224) tyrimų DEFINE ir CONFIRM metu bei 0,141 (95 % PI: 0,119, 0,167) tyrimo ENDORSE metu. Pacientams, kurie anksčiau vartojo placebą, koreguotasis ARR sumažėjo nuo 0,330 (95 % PI: 0,266, 0,408), nustatyto tyrimais DEFINE ir CONFIRM, iki 0,149 (95 % PI: 0,116, 0,190), nustatyto tyrimu ENDORSE.

Tyrimu 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, o tyrimu ENDORSE nustatytas nežymus vidutinių EDSS balų padidėjimas. 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 išryškinamų pakitimų. Per 6 metus metinis koreguotasis naujų arba naujai padidėjusių T2 režimu nustatytų ir naujų T1 režimu nustatytų pakitimų vidutinis skaičius išliko mažas.

Veiksmingumas pacientams, kurių ligos aktyvumas didelis:

Tyrimų DEFINE ir CONFIRM metu pacientų, kurių ligos aktyvumas didelis, pogrupyje, gydomasis poveikis recidyvų dažniui buvo panašus, nors poveikis laikui iki 3 mėnesių trukmės nepertraukiamo negalios progresavimo, 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 visas ir adekvatus gydymo beta-interferonu kursas (ne trumpesnis kaip vienerių metų), gydymo metu jie patyrė bent 1 paūmėjimą per pastaruosius metus ir T2 režimu nustatyta ne mažiau kaip 9 hiperintensinių pakitimų galvos smegenų MRT

ar bent 1 Gd išryškintas pakitimas, arba pacientams per paskutinius metus, palyginti su ankstesniais 2 metais, nepakito ir padidėjo paūmėjimų dažnis (n = 177 DEFINE tyrime; n = 141 CONFIRM tyrime).

Vaikų populiacija

Dimetilfumarato saugumas ir veiksmingumas gydant vaikų RRIS buvo vertinamas atsitiktinių imčių, atvirajame, veikliuoju preparatu (interferonu beta-1a) kontroliuojamo, lygiagrečių grupių tyrimo metu, kuriame dalyvavo pacientai nuo 10 iki mažiau nei 18 metų amžiaus, sergantys RRIS. Simtas penkiasdešimt pacientų buvo atsitiktinių imčių būdu 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.

Ketinos 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 grupėse. 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 savaičių atvirojo tyrimo laikotarpio pabaigoje klinikinio atkryčio tikimybė buvo 34 % dimetilfumarato grupėje ir 48 % interferono beta-1a grupėje.

Dimetilfumarato 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 Mylan skrandyje neiriose kietosiose kapsulėse yra enterine plėvele padengtos granulės, absorbcija prasideda tik tada, kai jos išeina iš skrandžio (paprastai mažiau nei už 1 valandos). Išgėrus 240 mg du kartus per parą dozę valgio metu, 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 dozės po 240 mg, kaip trijų kartų per parą dozavimo režimo dalis. Tuomet nustatyta minimali ekspozicijos akumuliacija ir atitinkamai 12 % padidėjo C_{max} rodiklio medianos reikšmė, palyginti su reikšmėmis, kai preparatas buvo skiriamas du kartus per parą (1,72 mg/l rodiklis vaistinio preparato skiriant du kartus per parą, palyginti 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 preparatas būtų geriau toleruojamas – susilpnėtų paraudimas ir nepageidaujami virškinimo trakto reiškiniai (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 nebelyka. Vartojant kartotines dimetilfumarato dozes gydomuoju 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, kuriuo buvo tiriami RRIS sergantys pacientai nuo 13 iki 17 metų ($n = 21$). Dimetilfumarato farmakokinetinės savybės šiems paaugliams atitiko savybes, anksčiau nustatytas suaugusiems pacientams ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29 \text{ mg/l}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $3,62 \pm 1,16 \text{ h.mg/l}$, tai atitinka bendrą paros $7,24 \text{ h.mg/l}$ 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 ekspoziciją.

Mutagenėzė

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 ir sėklidžių Leidigo ląstelių adenomos atvejų padaugėjo sudavus 75 mg/kg per parą dozę, kai ekspozicija (AUC) prilygsta skiriant rekomenduojamą dozę žmonėms. Atlikus tyrimus su žiurkėmis, inkstų kanalėlių karcinomos 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 atitikmens 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 atitikmens 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 laikotarpiu ir padaugėjo gyvūnų, kuriems sudavus didžiausią dozę (bent 11 kartų didesnę už rekomenduojamą dozę, remiantis AUC rodikliu) pailgėjo laikotarpis tarp rūjų. 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 santykis 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. Pirmojo tyrimo metu 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 šlaunikaulyje ir juosmens slanksteliuose. Kaulų densitometrijos pokyčiai taip pat buvo nustatyti žiurkių jaunikliams sugirdžius diroksimelio fumarato – kito fumarato rūgšties esterio, kuris *in vivo* metabolizuojamas į tą patį aktyvų metabolitą monometilfumaratą. Nepasireiškiančio 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

Kapsulių turinys (enterine plėvele dengtos granulės)

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Magnio stearatas
Metakrilo rūgšties ir metilmetakrilato 1:1 kopolimeras
Metakrilo rūgšties ir etilakrilato 1:1 kopolimero 30 % dispersija
Trietilo citratas
Talkas

Kapsulės apvalkalas

Želatina
Titano dioksidas (E171)
FD&C mėlynasis #2 (E132)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

Atspaudas ant kapsulės (juodas rašalas)

Šelakas
Propilenglikolis
Amonio hidroksidas
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Buteliuko pakuotė po atidarymo 180 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

120 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės: PVC/PE/PVdC aliuminio lizdinių plokštelių pakuotės ir dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotės, kuriose yra po 14 skrandyje neirių kietųjų kapsulių, ir balti didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su baltu nepermatomu užsukamu polipropileno dangteliu su aliuminio indukcinės plombos įdėklų, kuriuose yra po 14 arba 60 skrandyje neirių kietųjų kapsulių.

240 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės: PVC/PE/PVdC aliuminio lizdinių plokštelių pakuotės ir dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotės, kuriose yra po 56 arba 168 skrandyje neirias kietąsias kapsules, ir balti didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su baltu nepermatomu polipropileno užsukamu dangteliu su aliuminio indukcinės plombos įdėklų, kuriuose yra po 56 arba 168 skrandyje neirias kietąsias kapsules.

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

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

EU/1/22/1634/001
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 skrandyje neirios kietosios kapsulės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. gegužės 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) 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

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Vengrija

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1, Bad Homburg
61352 Hesse
Vokietija

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)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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 Europos vaistų agentūrai;
- 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 Mylan 120 mg skrandyje neirios kapsulės
dimethylis fumaras

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

Kiekvienoje kapsulėje yra 120 mg dimetilfumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Skrandyje neirios kapsulės

14 skrandyje neirių kapsulių

14 x 1 skrandyje neirių kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg skrandyje neirios kapsulės
dimethylis fumaras

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Ireland Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg skrandyje neirios kapsulės
dimethylis fumaras

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

Kiekvienoje skrandyje neirioje kapsulėje yra 240 mg dimetilfumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Skrandyje neirios kapsulės

56 skrandyje neirios kapsulės
56 x 1 skrandyje neirios kapsulės
168 skrandyje neirios kapsulės
168 x 1 skrandyje neirios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg skrandyje neirios kapsulės
dimethylis fumaras

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Ireland Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg skrandyje neirios kapsulės
dimethylis fumaras

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

Kiekvienoje kapsulėje yra 120 mg dimetilfumarato

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Skrandyje neirios kapsulės

14 skrandyje neirių kapsulių
60 skrandyje neirių kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Atidarius: 180 dienų

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS
KARTONO DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg skrandyje neirios kapsulės
dimethylis fumaras

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

Kiekvienoje skrandyje neirioje kapsulėje yra 240 mg dimetilfumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Skrandyje neirios kapsulės

56 skrandyje neirios kapsulės
168 skrandyje neirios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Po atidarymo: 180 dienų

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

Vaistinis preparāts neregistrēts

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
Dimethyl fumarate Mylan 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 Mylan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dimethyl fumarate Mylan
3. Kaip vartoti Dimethyl fumarate Mylan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dimethyl fumarate Mylan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dimethyl fumarate Mylan ir kam jis vartojamas

Kas yra Dimethyl fumarate Mylan

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

Kam Dimethyl fumarate Mylan vartojamas

Dimethyl fumarate Mylan 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 sustiprėjimai (paūmėjimai). Kiekvieno paciento simptomai skiriasi, tačiau dažniausiai pasireiškia pasunkėjusi eisena, pusiausvyros ir regos sutrikimai (pvz., neryškus matymas ar dvejinimasis akyse). Šie simptomai gali visiškai išnykti praėjus paūmėjimui, tačiau kartais kai kurių jų gali išlikti.

Kaip Dimethyl fumarate Mylan veikia

Manoma, kad Dimethyl fumarate Mylan 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 Mylan

Dimethyl fumarate Mylan vartoti negalima

- 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 Mylan gali turėti įtakos Jūsų **balųjų kraujo ląstelių skaičiui, inkstų ir kepenų** funkcijai. Prieš pradėdami vartoti Dimethyl fumarate Mylan, 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 Mylan, jeigu sergate:

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

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

Jei manote, kad 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 ir kitų fumaro rūgšties esterių derinys, psoriazei (odos ligai) gydyti. Jei pastebėjote, kad daugiau šlapinatės, Jus labiau troškina ir geriate daugiau nei įprastai, Jūsų raumenys atrodo silpnesni, jei susilaužėte kaulą arba tiesiog jaučiate skausmus, kuo greičiau pasitarkite su gydytoju, kad tai galėtų būti ištirta.

Vaikams ir paaugliams

Pirmiau išvardyti įspėjimai ir atsargumo priemonės taip pat galioja ir vaikams. Dimethyl fumarate Mylan 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 Mylan

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 fumaro rūgšties esterių (fumaratų), vartojamų psoriazės gydymui;
 - **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 vartojamus vaistus (rituksimabą ar mitoksantroną);
 - **vaistus, kurie veikia inkstus, įskaitant** kai kuriuos **antibiotikus** (skiriamus infekcijoms gydyti), **šlapimo išskyrimą skatinančias tabletes (diuretikus)**, **tam tikrų rūšių skausmą malšinančius vaistus** (pvz., ibuprofeną ir panašius priešuždegiminius vaistus bei vaistus, įsigytus be recepto) ir vaistus, kurių sudėtyje yra **ličio**;
- Dimethyl fumarate Mylan 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 Mylan vartojimas su alkoholiu

Išgėrus Dimethyl fumarate Mylan reikia valandą vengti vartoti didesnį kiekį (daugiau kaip 50 ml) stipriųjų alkoholinių gėrimų (kuriuose yra daugiau kaip 30 % alkoholio tūrio, pvz., degtinės), 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.

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dimethyl fumarate Mylan poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nežinomas. Nesitikima, kad Dimethyl fumarate Mylan paveiks Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Dimethyl fumarate Mylan sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti Dimethyl fumarate Mylan

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

Ką daryti pavartojus per didelę Dimethyl fumarate Mylan dozę?

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

Pamiršus pavartoti Dimethyl fumarate Mylan

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Praleistą dozę galite suvartoti, jei iki kitos dozės vartojimo liko bent 4 valandos. 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 Mylan 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 pasireiškia po 1–5 gydymo metų, ir todėl gydytojas turi toliau stebėti Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekį viso gydymo metu, o Jūs turite stebėti, ar neatsiranda galimų PDL simptomų, 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 pasireiškusį arba progresuojantį silpnumą vienoje kūno pusėje, nerangumą, regos, mąstymo arba atminties pokyčius, arba sumišimą ar asmenybės pokyčius, arba kalbos ir bendravimo sunkumus, truncančius ilgiau nei kelias dienas. Todėl, jeigu manote, kad IS pablogėja, arba pastebėjote kokių nors naujų simptomų, kol vartojate Dimethyl fumarate Mylan, labai svarbu, kad kuo greičiau pasitartumėte su gydytoju. Be to, 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).

Paraudęs veidas ar kūnas (*paraudimas*) yra labai dažnas šalutinis poveikis. Tačiau, jei paraudimą lydi raudonas išbėrimas arba dilgėlinė ir Jums pasireiškė bent vienas iš šių simptomų:

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

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

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

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti *daugiau kaip 1 iš 10 žmonių*:

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

→ **Vaisto vartojant valgio metu** galima palengvinti aukščiau aprašytą šalutinį poveikį

Dimethyl fumarate Mylan vartojimo metu, atliekant šlapimo tyrimą, labai dažnai nustatoma medžiagų, vadinamų ketonais, kurios normaliai 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 daugiau kaip 1 iš 10 žmonių*:

- 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 skaičiaus 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 daugiau kaip 1 iš 100 žmonių*:

- 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 kiekio padidėjimu*);
- juostinė pūslelinė (*herpes zoster*), pasireiškianti tokiais simptomais kaip pūslelės, odos deginimas, niežėjimas arba skausmas, kurie paprastai atsiranda 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 pasireiškė vaikams ir paaugliams.

Tam tikras šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams buvo nustatytas dažniau nei suaugusiems, 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. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti 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 Mylan

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ arba ant buteliuko po „Atidarius: 180 dienų“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

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 Mylan sudėtis

Veiklioji medžiaga yra dimetilfumaratas.

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg: kiekvienoje kapsulėje yra 120 mg dimetilfumarato.

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg: kiekvienoje kapsulėje yra 240 mg dimetilfumarato.

Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, talkas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, magnio stearatas, trietilo citratas, metakrilo rūgšties ir metilmetakrilato (1:1) kopolimeras, metakrilo rūgšties ir etilakrilato (1:1) kopolimero 30 % dispersija, želatina, titano dioksidas (E171), briliantinis mėlynasis FD&C#2 (E132), geltonasis geležies oksidas (E172), šelakas, propilenglikolis, amonio hidroksidas ir juodasis geležies oksidas (E172).

Dimethyl fumarate Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dimethyl fumarate Mylan 120 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės yra mėlynai žalios ir baltos spalvos skrandyje neirios kietosios kapsulės, ant kurių virš „DF 120“ yra užrašas „MYLAN“, kuriose yra baltų arba beveik baltų enterine plėvele dengtų granulių. Jos tiekiamos lizdinių plokštelių pakuotėmis po 14 skrandyje neirių kietųjų kapsulių, dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotėmis po 14 skrandyje neirių kietųjų kapsulių ir plastikiniais buteliukais po 14 arba 60 skrandyje neirių kietųjų kapsulių.

Dimethyl fumarate Mylan 240 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės yra mėlynai žalios spalvos skrandyje neirios kietosios kapsulės, ant kurių virš „DF 240“ yra užrašas „MYLAN“, kuriose yra baltų arba beveik baltų enterine plėvele dengtų granulių. Jos tiekiamos lizdinių plokštelių pakuotėmis po 56 arba 168 kapsules, dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotėmis po 56 arba 168 kapsules ir plastikiniais buteliukais po 56 arba 168 skrandyje neirias kietąsias kapsules.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojai

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories

35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road,
Dublin 13
Airija

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900,
Vengrija

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1, Bad Homburg
61352 Hesse
Vokietija

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

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

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis 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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: **Error! Hyperlink reference not valid..**