I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Dimethyl fumarate Accord 120 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

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

Dimethyl fumarate Accord 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 Accord 120 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

„0“ dydžio (apytiksliai 21,3 x 7,5 mm) kietosios želatinos kapsulės su žaliu dangteliu ir baltu korpusu, o ant jų yra užrašas „HR1“, pateiktas juodu rašalu ant kapsulės korpuso, kuriame yra baltos arba beveik baltos, apvalios, iš abiejų pusių išgaubtos, enterine plėvele dengtos mini tabletės, kurių abi pusės yra lygios.

Dimethyl fumarate Accord 240 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

„0“ dydžio (apytiksliai 21,3 x 7,5 mm) kietosios želatinos kapsulės su žaliu dangteliu ir korpusu, o ant jų yra užrašas „HR2“, pateiktas juodu rašalu ant kapsulės korpuso, kuriame yra baltos arba beveik baltos, apvalios, iš abiejų pusių išgaubtos, enterine plėvele dengtos mini tabletės, kurių abi pusės yra lygios.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradedamas 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.

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

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

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai
Atliekant klinikinius Dimethyl fumarate Accord 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 priežasčių senyviems pacientams skirti kitokią dozę nėra.

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

Vaikų populiacija
Dozavimas suaugusiesiems bei 13 metų amžiaus ir vyresniems vaikams yra toks pat.

Duomenų apie vartojimą 10-12 metų amžiaus vaikams yra nedaug. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.
Dimetilfumarato saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 10 metų amžiaus vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Kapsulę reikia nuryti visą. Kapsulės ar jos turinio negalima smulkinti, dalyti, tirpinti, čiulpti ar kramtyti, nes enterinė minitablečių plėvelė saugo virškinimo traktą 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

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

Kepenų funkcija
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 po kelių dienų, 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.

Limfocitai
Pacientams, kurie buvo gydyti dimetilfumaratu, gali pasireikšti limfopenija (žr. 4.8 skyrių). Prieš skiriant gydymą dimetilfumaratu, privalo būti atliktas bendrasis kraujo tyrimas, įskaitant limfocitus.

Jei nustatoma, kad limfocitų kiekis yra mažiau normos ribų, prieš pradedant gydymą būtina nuodugniai įvertinti galimas priežastis. Dimetilfumarato poveikis pacientams, kurių limfocitų skaičius kraujyje buvo sumažėjęs iki tyrimo pradžios, nebuvo ištirtas, todėl gydant šiuos pacientus reikia laikytis atsargumo priemonių. Gydymo 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 PDL rizikos:
- Dėl padidėjusios PDL rizikos gydymą reikia nutraukti pacientams, kuriems užsitęsusi sunki limfopenija (limfocitų skaičius $< 0,5 \times 10^9$/l) tęsiasi ilgiau nei 6 mėnesius.
- Pacientams, kuriems nuolatinis vidutinio sunkumo absoliutaus limfocitų skaičiaus sumažėjimas nuo $\geq 0,5 \times 10^9$/l iki $< 0,8 \times 10^9$/l tęsiasi ilgiau nei 6 mėnesius, gydymo dimetilfumaratu 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, sprendimai atnaujinti ar neatnaujinti gydymą dimetilfumaratu po to, kai jis buvo nutrauktas, turi remtis klinikiniu sprendimu.

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

PDL atvejų pasireiškė vartojant dimetilfumaratą ir kitus vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra fumaratų, pacientams, kuriems buvo limfopenija (limfocitų skaičius žemiau ANR). Atrodo, kad 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 tirtas 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.

<u>Ankstesnis gydymas imunosupresiniais arba imunomoduliaciniais vaistiniais preparatais</u>

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

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

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

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

<u>Sunkūs inkstų arba kepenų veiklos sutrikimai</u>

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

Sunkios formos aktyvi virškinimo trakto liga

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

Odos paraudimas

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

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

Anafilaksinės reakcijos

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, po dimetilfumarato vartojimo buvo nustatyti anafilaksijos ar anafilaktoidinės reakcijos atvejai (žr. 4.8 skyrių). 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

3 fazės placebu kontroliuojamuose tyrimuose infekcijų dažnis (60 % palyginti su 58 %) ir sunkių infekcijų dažnis (2 % palyginti su 2 %) buvo panašūs tarp pacientų, kuriems buvo skiriamas atitinkamai dimetilfumaratas arba placebas. Tačiau dėl imunomoduliacinių dimetilfumarato savybių (žr. 5.1 skyrių), jei pacientui pasireiškia sunki infekcija, būtina apsvarstyti, ar nereikėtų laikinai nutraukti gydymo dimetilfumaratu, ir pakartotinai įvertinti naudą bei riziką prieš atnaujinant gydymą. Dimetilfumaratą vartojantiems pacientams turi būti paaiškinta, kad apie infekcijos simptomus reikia pranešti gydytojui. Sunkiomis infekcijomis sergantys pacientai neturi būti pradedami gydyti dimetilfumaratu, kol infekcija (-os) nebus išgydyta (-os).

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

Juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) infekcijos

Vartojant dimetilfumaratą buvo pranešta apie juostinės pūslelinės atvejus (žr. 4.8 skyrių). Dauguma atvejų buvo nesunkūs, tačiau buvo pranešta apie sunkius atvejus, įskaitant išsisėjusią juostinę pūslelinę, juostinės pūslelinės sukeltą akių ligą, juostinės pūslelinės sukeltą ausų ligą, juostinės pūslelinės neurologinę infekciją, juostinės pūslelinės sukeltą meningoencefalitą ir *herpes zoster* meningomielitą. Šios nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu. Reikia stebėti pacientus, ar nėra juostinės pūslelinės požymių ir simptomų, ypač kai yra pranešta apie jiems kartu esančią limfocitopeniją. Pasireiškus juostinei pūslelinei, reikia skirti tinkamą juostinės pūslelinės

gydymą. Reikia apsvarstyti galimybę pertraukti pacientų, kuriems yra sunkių infekcijų, gydymą, kol infekcija bus išgydyta (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo pradžia

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

Fankoni (*Fanconi*) sindromas

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

Pagalbinės medžiagos

Kiekvienoje 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

Priešnavikiniai, slopinantys imunitetą vaistiniai preparatai arba kortikosteroidai

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

Vakcinos

Gydymo dimetilfumaratu metu galima apsvarstyti galimybę kartu skirti negyvąsias vakcinas pagal nacionalinį profilaktinių skiepų kalendorių. Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo iš viso 71 pacientas, sergantis RRIS, 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 prieš vakcinaciją iki titro po vakcinacijos padidėjimas ≥ 2 kartus) 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 tris vakcinas titro padidėjimas ≥ 4 kartus, abiejose gydymo grupėse buvo pasiektas mažiau tiriamųjų. Buvo nustatytas mažas atsako į stabligės anatoksiną ir 3 serotipo pneumokokinį polisacharidą skaitinis skirtumas nepegiliuoto interferono naudai.

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

Kiti fumaro rūgšties dariniai

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

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

Kitų medžiagų poveikis dimetilfumaratui

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

Tyrimų su sveikais savanoriais duomenys rodo, kad tikėtina, jog su dimetilfumaratu susijusį odos paraudimą sukelia prostaglandinas. Dviejų atliktų tyrimų su sveikais savanoriais metu atitinkamai 4 dienas ir 4 savaites vartojant 325 mg (arba lygiavertės) dozės ne enterine plėvele dengtą acetilsalicilo rūgšties tabletę 30 minučių prieš vartojant dimetilfumaratą, dimetilfumarato farmakokinetikos savybės nepakito. Prieš skiriant acetilsalicilo rūgštį kartu su dimetilfumaratu pacientams, sergantiems RRIS, 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 nefrotoksiniais vaistiniais preparatais (pvz., aminoglikozidais, diuretikais, nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo arba ličiu), dimetilfumaratą vartojantiems pacientams gali padidėti nepageidaujamų inkstų veiklos sutrikimų (pvz., proteinurijos, žr. 4.8 skyrių) pasireiškimo galimybė (žr. 4.4 skyrių, „Kraujo ir laboratoriniai tyrimai“).

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

Dimetilfumarato poveikis kitoms medžiagoms

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

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Sukauptas vidutinis kiekis nėščių moterų tyrimų duomenų (apie 300 - 1 000 nėštumų baigčių) remiantis nėščiųjų registru ir spontaniniais pranešimais po vaistinio preparato registracijos. Dimetilfumarato nėščiųjų registre užregistruotos 289 nėštumo baigtys, kurių duomenys surinkti

perspektyviniu būdu tiriant dimetilfumarato vartojusias IS sergančias pacientes. Dimetilfumarato vartojimo trukmės mediana buvo 4,6 nėštumo savaitės, po šeštos nėštumo savaitės vartota mažai (44 nėštumo baigtys). Dimetilfumarato vartojimas tokiu ankstyvu nėštumo laikotarpiu nerodo poveikio įgimtoms formavimosi ydoms ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui, palyginti su bendra populiacija. Rizika dimetilfumarato vartojant ilgiau arba vėlesniu nėštumo laikotarpiu nežinoma.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu difenilfumarato geriau nevartoti. Dimetilfumaratą 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 dimetilfumaratu.

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

Dimetilfumaratas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra odos paraudimas (35 %) ir virškinimo trakto sutrikimai (t. y., viduriavimas (14 %), pykinimas (12 %), pilvo skausmas (10 %), viršutinės pilvo dalies skausmas (10 %)). Odos paraudimas ir virškinimo trakto sutrikimai dažniausiai prasideda gydymo pradžioje (ypač pirmąjį gydymo mėnesį), o tiems pacientams, kuriems pasireiškia odos paraudimas ir virškinimo trakto sutrikimai, šie sutrikimai gali protarpiais kartotis viso gydymo dimetilfumaratu metu. Dažniausia pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, yra odos paraudimas (3 % ir virškinimo trakto sutrikimai (4 %).

2 ir 3 fazės 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. Nekontroliuojamų ir placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu gauti rezultatai yra panašūs.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

Nepageidaujamos reakcijos pateiktos nurodant MedDRA klasifikacijos pirmaeilius terminus pagal MedDRA organų sistemų klases. Toliau pateiktų nepageidaujamų reakcijų dažnumas nurodomas remiantis tokiais dažnio apibūdinimais:
- Labai dažnas (≥ 1/10)
- Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)
- Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)
- Retas (nuo ≥ 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 (*herpes zoster*)	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfopenija	Dažnas
	Leukopenija	Dažnas
	Trombocitopenija	Nedažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Nedažnas
	Anafilaksija	Dažnis nežinomas
	Dispnėja	Dažnis nežinomas
	Hipoksija	Dažnis nežinomas
	Hipotenzija	Dažnis nežinomas
	Angioneurozinė edema	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Deginimo jausmas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Odos paraudimas	Labai dažnas
	Kraujo samplūdis į veidą	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės 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	Retas
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

<u>Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas</u>

Veido ir kaklo odos paraudimas

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

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

Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos

Virškinimo trakto sutrikimo (pvz., viduriavimo [14 %, palyginus su 10 %], pykinimo [12 %, palyginus su 9 %], viršutinės pilvo dalies skausmo [10 %, palyginus su 6 %], pilvo skausmo [9 %, palyginus su 4 %], vėmimo [8 %, palyginus su 5 %] ir dispepsijos [5 %, palyginus su 3 %]) atvejų atitinkamai dažniau pasireiškė dimetilfumaratu gydytų pacientų grupėje nei pacientų, kurie vartojo placebą, grupėje. Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireikšdavo 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 nepageidaujamų reakcijų. Sunkių virškinimo trakto sutrikimų atvejų, įskaitant gastroenteritą ir gastritą, pasireiškė 1 % dimetilfumaratu gydytų pacientų (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcija

Remiantis placebu kontroliuojamų tyrimų duomenimis, daugumai pacientų, kuriems padidėjo kepenų transaminazių aktyvumas, nustatyta, kad šis aktyvumas viršija VNR < 3 kartus. Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas dimetilfumaratu gydytiems pacientams, palyginus 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 placebą, bei 6 % ir 2 % pacientų, kurie buvo gydomi dimetilfumaratu. Atvejų, kai gydymas buvo nutrauktas dėl padidėjusio kepenų transaminazių aktyvumo, buvo < 1 % ir šis rodiklis tiek dimetilfumaratą, tiek placebą vartojusių pacientų grupėse buvo panašus. Atvejų, kai transaminazių aktyvumas viršija VNR ≥ 3 kartus, o bendrojo bilirubino kiekis viršija VNR > 2 kartus, placebu kontroliuojamų tyrimų metu nebuvo nustatyta.

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

Limfopenija

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

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

Be to, nekontroliuojamajame, perspektyviniame poregistraciniame tyrime 48-ąją gydymo dimetilfumaratu savaitę (n = 185) CD4+ T ląstelių skaičiaus vidutinio sunkumo (nuo ≥ 0,2 x 10^9/l iki < 0,4 x 10^9/l) arba sunkus (< 0,2 x 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 x 10^9/l ir 25 % pacientų – iki < 0,1 x 10^9/l. Kontroliuojamuose ir nekontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose gydymą dimetilfumaratu nutraukusiems pacientams, kurių limfocitų skaičius buvo mažesnis nei ANR, buvo stebima, ar jų limfocitų skaičius neatsistatė iki ANR (žr. 5.1 skyrių).

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Vartojant dimetilfumaratą, buvo pranešta apie Džono-Kaningemo viruso (*John Cunningham virus*, JCV) infekcijų, sukeliančių PDL, atvejus (žr. 4.4 skyrių). PDL gali būti mirtina arba sukelti sunkią negalią. Viename iš klinikinių tyrimų 1 dimetilfumaratą vartojusiam pacientui, kuriam buvo nustatyta užsitęsusi sunki limfopenija (limfocitų skaičius 3,5 metų laikotarpiu dažniausiai buvo < 0,5 x 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 x 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 x 10^9/l, o CD4+ T ląstelių skaičiaus sumažėjimas buvo kintamas (nuo < 0,05 iki 0,5 x 10^9/l) ir labiau koreliavo su bendru limfopenijos sunkumu (nuo < 0,5 x 10^9/l iki < ANR). Todėl šių pacientų CD4+ / CD8+ santykis padidėjo.

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

Juostinės pūslelinės infekcijos

Buvo gauta pranešimų apie juostinės pūslelinės infekcijas vartojant dimetilfumaratą. Ilgalaikio tęstinio tyrimo, kuriame buvo gydomi 1 736 IS sergantys pacientai, metu maždaug 5 % pasireiškė vienas ar daugiau juostinės pūslelinės atvejų, 42 % iš jų buvo nesunkūs, 55 % buvovidutinio sunkumo ir 3 % buvo sunkūs. Laikas iki pasireiškimo po pirmosios dimetilfumarato dozės vartojimo buvo nuo maždaug 3 mėnesių iki 10 metų. Keturiems pacientams nustatyti sunkūs reiškiniai, visi jie praėjo. Daugumos tiriamųjų, įskaitant kuriems pasireiškė sunki juostinės pūslelinės infekcija, limfocitų skaičius buvo didesnis nei apatinė normos riba. Daugumai tiriamųjų, kurių limfocitų skaičius buvo mažesnis nei ANR, limfopenija buvo įvertinta kaip vidutinio sunkumo arba sunki. Vaistiniam preparatui patekus į rinką, dauguma juostinės pūslelinės infekcijos atvejų buvo nesunkūs ir gydymo eigoje išnyko. Yra nedaug duomenų apie absoliutų limfocitų skaičių (ALS) pacientams, kuriems po vaistinio preparato patekimo į rinką pasireiškė juostinės pūslelinės infekcija. Tačiau pranešimuose yra nurodoma, kad daugeliui pacientų pasireiškė vidutinio sunkumo (nuo ≥ 0,5 x 10^9/l iki < 0,8 x 10^9/l) arba sunki (nuo < 0,5 x 10^9/l iki 0,2 x 10^9/l) limfopenija (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinių tyrimų pokyčiai

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

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

Pirmaisiais 2 gydymo mėnesiais pastebėtas laikinas vidutinio eozinofilų kiekio padidėjimas.

Vaikų populiacija

Atliekant 96 savaičių trukmės atvirąjį, atsitiktinių imčių, veikliuoju preparatu kontroliuojamąjį tyrimą, kuriame dalyvavo RRIS sergantys vaikai (n=7 nuo 10 iki mažiau nei 13 metų amžiaus ir n=71 nuo 13 iki 18 metų amžiaus) buvo gydomi vaistinio preparato skiriant po 120 mg du kartus per parą 7 dienas, paskui po 240 mg du kartus per parą likusį gydymo laikotarpį. Saugumo savybių duomenys vaikams atrodė panašūs į anksčiau stebėtus suaugusiems pacientams.

Vaikų klinikinių tyrimų planas skyrėsi nuo suaugusiųjų placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų. Todėl negalima atmesti klinikinių tyrimų plano indėlio į skaitinius nepageidaujamų reiškinių skirtumus tarp vaikų ir suaugusiųjų populiacijų. Virškinimo trakto sutrikimai, taip pat kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai bei nepageidaujami galvos skausmo ir dismenorėjos reiškiniai dažniau nustatyti (≥ 10 %) vaikų populiacijai nei suaugusiųjų populiacijai. Šie nepageidaujami reiškiniai nustatyti tokiai procentinei daliai vaikų:

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

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

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 žinomus dimetilfumarato saugumo savybių duomenis. Dimetilfumarato eliminacijai paskatinti nėra žinomų terapinių intervencijų ar priešnuodžių. Perdozavimo atveju, esant klinikinės indikacijoms, rekomenduojama pradėti simptominį 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]).

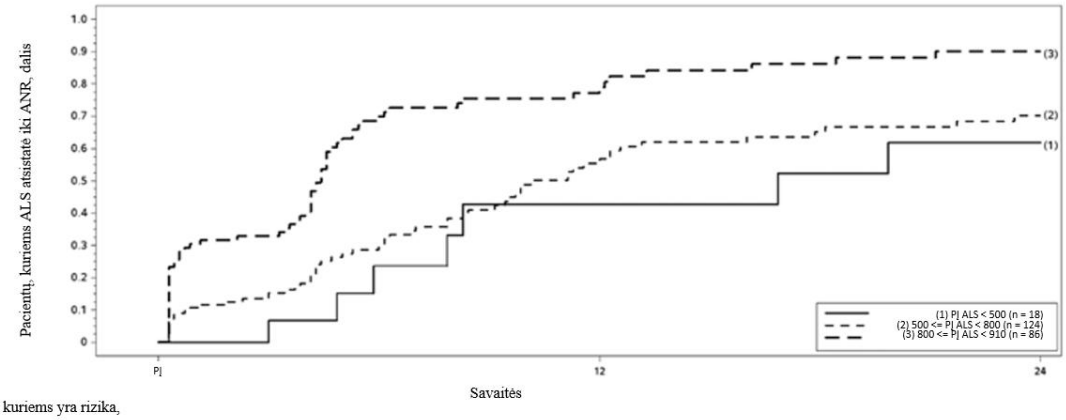
Farmakodinaminis poveikis

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 į uždegiminius dirgiklius, reikšmingai slopino imuninės sistemos ląstelių aktyvinimą ir tokiu būdu mažino po jo išskiriamų uždegiminių citokinų atpalaidavimą. Klinikinių tyrimų su psoriaze sergančiais pacientais metu nustatyta, kad mažindamas uždegiminių citokinų (T_H1, T_H17) kiekį dimetilfumaratas veikė limfocitų fenotipą ir skatino priešuždegiminių ląstelių gamybą (T_H2). Pastebėtas gydomasis dimetilfumarato poveikis daugelyje uždegiminių ir neurouždegiminių pažeidimų modeliuose. III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo IS sergantys pacientai (DEFINE, CONFIRM ir ENDORSE), metu pradėjus gydymą dimetilfumaratu, vidutinis limfocitų kiekis, palyginus su pradine reikšme, per pirmuosius metus vidutiniškai sumažėjo maždaug 30 %, o vėliau stabilizavosi. Šiuose tyrimuose gydymą nutraukusiems pacientams, kurių limfocitų skaičius buvo mažesnis nei apatinė normos riba (ANR, 0.9 × 10^9/l), buvo stebima, ar jų limfocitų skaičius neatsistatė iki ANR.

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

1 pav. Kaplano-Mejerio metodas; pacientų, kuriems limfocitų skaičius atsistatė iki ≥ 910 ląstelių/mm³ (0.9 × 10^9/l) ANR nuo pradinio įvertinimo (PĮ), dalis



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius			
PĮ: ALS < 500 ląstelių/mm³	18	6	4
PĮ: ALS nuo ≥ 500 iki < 800 ląstelių/mm³	124	33	17
PĮ: ALS nuo ≥ 800 iki < 910 ląstelių /mm³	86	12	4

Pastaba: 500 ląstelių/mm³, 800 ląstelių/mm³, 910 ląstelių/mm³ atitinka atitinkamai 0,5 × 10^9/l, 0,8 × 10^9/l ir 0,9 × 10^9/l.

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

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

[a] Pacientai, kurių ALS yra < 0,9 × 10^9/l ir ≥ 0,8 × 10^9/l PĮ metu, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaike sunkia 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, sergančių ilgalaike sunkia limfopenija

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

[a] Pacientai, kurių ALS yra < 0,8 × 10^9/l ir ≥ 0,5 × 10^9/l PĮ metu, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaike sunkia limfopenija.

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

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

[a] Pacientai, kurių ALS yra < 0,5 × 10^9/l PĮ metu, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaike sunkia limfopenija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

Gydymo veiksmingumas (žr. 4 lentelę) ir saugumas buvo nustatyti tiems pacientams, kuriems Išplėstinės negalios vertinimo skalės (angl. *expanded disability status score* – EDSS) balas buvo nuo 0 iki 5 imtinai ir kuriems vienerių metų laikotarpyje prieš atsitiktinę atranką pasireiškė bent vienas recidyvas arba per 6 savaites iki atsitiktinės atrankos jų galvos smegenų MRT rodė bent vieną gadolinio (Gd+) išryškintą pakitimą. Atliekant tyrimą CONFIRM buvo vartojamas vertintojui nežinomas (t. y., tyrėjui, vertinančiam atsaką į tiriamąjį vaistinį preparatą, šis preparatas buvo koduotas) palyginamasis preparatas glatiramero acetatas.

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

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

Palyginus su placebą 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.

4 lentelė. Tyrimų DEFINE bei CONFIRM klinikinės ir MRT vertinamosios baigtys

	DEFINE		**CONFIRM**		
	Placebas	**Dimetilfu maratas 240 mg**	**Placebas**	**Dimetilfu maratas 240 mg**	**Glatiramero acetatas**
Klinikinės vertinamosios baigtys[a]					
Pacientų skaičius	408	410	363	359	350
Metinis ligos recidyvų	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Dažnio santykis (95 % PI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Recidyvų pasireiškimo proporcija	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Rizikos santykis (95 % PI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Po 12 savaičių patvirtinto neįgalumo progresavimo proporcija	0,271	0,164**	0,169	0,128[#]	0,156[#]
Rizikos santykis (95 % PI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Po 24 savaičių patvirtinto neįgalumo progresavimo proporcija	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Rizikos santykis (95 % PI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
MRT vertinamosios baigtys[b]					
Pacientų skaičius	165	152	144	147	161
Naujų ar naujai padidėjusių T2 režime pakitimų kiekio vidurkis (mediana)per 2 metus	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Vidutinis pakitimų santykis (95 % PI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Gd išryškintų pakitimų kiekio vidurkis (mediana) per 2 metus	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Šansų santykis (95 % PI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebas	**Dimetilfu maratas 240 mg**	**Placebas**	**Dimetilfu maratas 240 mg**	**Glatiramero acetatas**
Naujų T1 režime hipointensinių pakitimų kiekio vidurkis (mediana) per 2 metus	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Pakitimų vidutinis (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; [b]MRT 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 visuose 3 tyrimuose, o 249 pacientai, kurie anksčiau vartojo placebo tyrimuose DEFINE ir CONFIRM, buvo pradėti gydyti po 240 mg vaistinio preparato doze du kartus per parą tyrime ENDORSE. Pacientai, kurie nuolat vartojo vaistinį preparatą du kartus per parą, buvo gydomi iki 12 metų.

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

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

Veiksmingumas skiriant pacientams, kai ligos aktyvumas didelis:
Tyrimuose DEFINE ir CONFIRM buvo stebimas panašus gydomasis poveikis recidyvų dažniui pacientų, kurių ligos aktyvumas didelis, pogrupyje, nors poveikis pacientams, vertinant laikotarpį iki 3 mėnesių trukmės nepertraukiamo negalios progresavimo pasireiškimo, nebuvo aiškiai nustatytas. Pagal tyrimų projektus didelis ligos aktyvumas buvo apibrėžiamas taip:

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

<u>Vaikų populiacija</u>

Dimetilfumarato saugumas ir veiksmingumas gydant vaikų RRIS buvo vertinamas atsitiktinių imčių, atvirajame, veikliuoju preparatu (interferonu beta-1a) kontroliuojamame, lygiagrečių grupių tyrime, kuriame dalyvavo pacientai nuo 10 iki mažiau nei 18 metų amžiaus, sergantys RRIS. Šimtas penkiasdešimt pacientų buvo atsitiktinai suskirstyti vartoti dimetilfumaratą (po 240 mg per burną du kartus per parą) arba interferoną beta-1a (30 µg į raumenis kartą per savaitę) 96 savaites. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems 96 savaitę nebuvo nustatyta naujų arba naujai padidėjusių T2 hiperintensinių pažaidų galvos smegenų MRT tyrimo metu, dalis. Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo naujų arba naujai padidėjusių T2 hiperintensinių pažaidų skaičius, nustatytas galvos smegenų MRT tyrimo metu 96 savaitę. Pateikiama aprašomoji statistika, nes nebuvo iš anksto suplanuotos patvirtinamosios pagrindinės vertinamosios baigties hipotezės.

Ketinamos gydyti (angl. *intention-to-treat*, ITT) populiacijos pacientų, kuriems 96 savaitę nebuvo nustatyta naujų arba naujai padidėjusių pažaidų MRT tyrimo T2 režimu, dalis, palyginti su pradiniu vertinimu, buvo 12,8 % dimetilfumarato ir 2,8 % interferono beta-1a grupėje. Vidutinis naujų arba naujai didėjančių T2 pažaidų skaičius 96 savaitę, palyginti su pradiniu vertinimu, pakoregavus pagal pradinį T2 pažaidų 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.

Dimetilfumaratą vartojusių vaikų (nuo 13 iki jaunesnių nei 18 metų amžiaus) saugumo savybių duomenys kokybiškai atitiko anksčiau stebėtus suaugusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Per burną vartojamas dimetilfumaratas prieš jam patenkant į sisteminę kraujotaką yra greitai esterazių hidrolizuojamas ir paverčiamas pirminiu savo metabolitu – monometilfumaratu, kuris taip pat yra aktyvus. Išgėrus dimetilfumarato, dimetilfumarato 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 dimetilfumarato skrandyje neirioje kietojoje kapsulėje yra enterine plėvele padengtos mini tabletės, absorbcija prasideda tik tada, kai jos išeina iš skrandžio (paprastai mažiau nei už 1 valandos). Išgėrus 240 mg du kartus per parą dozę kartu su maistu, didžiausios koncentracijos (C_{max}) rodiklio mediana buvo 1,72 mg/l, o bendroji ploto po kreive (AUC) ekspozicija išsėtine skleroze sergantiems pacientams buvo 8,02 h.mg/l. Apskritai C_{max} ir AUC rodikliai, atliekant skirtingų dozių tyrimus (nuo 120 mg iki 360 mg), didėjo apytiksliai proporcingai dozei. Atliekant tyrimus su išsėtine skleroze sergančiais pacientais, jiems kas 4 valandas buvo skiriamos dvi po 240 mg dozės, kaip trijų kartų per parą dozavimo režimo dalis. Tuomet nustatyta minimali ekspozicijos akumuliacija ir atitinkamai 12 % padidėjo Cmax rodiklio medianos reikšmė, palyginus su reikšmėmis, kai preparatas buvo skiriamas du kartus per parą (1,72 mg/l rodiklis vaistinio preparato skiriant du kartus per parą, palyginus su 1,93 mg/l reikšme vaistinio preparato skiriant tris kartus per parą), tačiau įtakos saugumo savybėms nenustatyta.

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

Žmogaus organizme dimetilfumaratas ekstensyviai metabolizuojamas, o nepakitusio 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 – fumaro rūgštis, citrinos rūgštis ir monometilfumaratas. Tolesnis fumaro rūgščių metabolizmas vyksta trikarboksilo rūgšties cikle, o CO_2 iškvėpimas yra pagrindinis šalinimo kelias.

Eliminacija

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

Monometilfumarato pusinės eliminacijos periodas yra trumpas (maždaug 1 valanda), o po 24 valandų daugelio asmenų organizmuose cirkuliuojančio monometilfumarato nebelieka. Vartojant kartotines dimetilfumarato dozes gydomuoju režimu, dimetilfumaratas 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.

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.

Vaikų populiacija

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Genotoksiškumas

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

Kancerogeninis poveikis

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

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

Neliaukinio skrandžio (prieskrandžio) 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 prieskrandžio 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 prieskrandžius, nustatytos plokščialąstelinė epitelio hiperplazija ir hiperkeratozė; uždegimas; plokščialąstelinė papiloma ir karcinoma. Žmonių organizme pelių ir žiurkių prieskrandžio atitikmens nėra.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

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

Toksinis poveikis gyvūnų jaunikliams

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 prieskrandžiui, kaip ir suaugusiems gyvūnams. Pirmajame tyrime dimetilfumaratas neturėjo įtakos vystymuisi, neurologiniam elgesiui ar patinų arba patelių vaisingumui skiriant iki didžiausios 140 mg/kg per parą dozės (maždaug 4,6 kartus didesnės už rekomenduojamą dozę žmogui, remiantis ribotais AUC duomenimis vaikams). Panašiai antrojo tyrimo su jaunais žiurkių patinais 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 pagalbiniams 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 fumaro rūgšties esterio, kuris *in vivo* metabolizuojamas į tą patį aktyvų metabolitą monometilfumaratą. Nesusidarančio nepageidaujamo poveikio riba, kai žiurkių jaunikliams nebuvo stebėta densitometrijos pokyčių, yra maždaug 1,5 karto didesnė už numanomą AUC, susidarantį vartojant vaikams rekomenduojamą dozę. Galimas poveikio kaulams ryšys su mažesniu kūno svoriu, tačiau negalima atmesti ir tiesioginio poveikio. Su poveikiu kaulams susijusių radinių reikšmė suaugusiems pacientams yra nedidelė, o reikšmė vaikams – nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys (enterine plėvele dengtos mini tabletės)

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

Kapsulės apvalkalas

Želatina
Titano dioksidas (E171)
Briliantinis mėlynasis FCF (E133)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Atspaudas ant kapsulės (juodas rašalas)

Šelakas (E904)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Kalio hidroksidas (E525)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

120 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės:
14 skrandyje neirių kietųjų kapsulių PVC/PE/PVDC-aliuminio lizdinių plokštelių pakuotėse.
14 ×1 skrandyje neirių kietųjų kapsulių PVC/PE/PVDC-aliuminio perforuotų dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotėse.

240 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės:
56 arba 168 skrandyje neirios kietosios kapsulės PVC/PE/PVDC-aliuminio lizdinių plokštelių pakuotėse.
56×1 arba 168×1 skrandyje neirios kietosios kapsulės PVC/PE/PVDC-aliuminio perforuotų dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotėse.

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

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

120 mg kapsulės:
EU/1/24/1811/001
EU/1/24/1811/002

240 mg kapsulės:
EU/1/24/1811/003
EU/1/24/1811/004
EU/1/24/1811/005
EU/1/24/1811/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. balandžio 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://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, SKIRTI 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)

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009, Graikija

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 sąraše (*EURD* sąraše), 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.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dimethyl fumarate Accord 120 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
dimethylis fumaras

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

Kiekvienoje skrandyje neirioje kietojoje kapsulėje yra 120 mg dimetilfumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Skrandyje neiri kietoji kapsulė

14 skrandyje neirių kietųjų kapsulių
14 ×1 skrandyje neirių kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Praryti visą kapsulę.

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

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1811/001
EU/1/24/1811/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dimethyl fumarate Accord 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

PVC/PE/PVDC-ALIUMINIO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dimethyl fumarate Accord 120 mg skrandyje neirios kapsulės
dimethylis fumaras

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dimethyl fumarate Accord 240 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
dimethylis fumaras

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

Kiekvienoje skrandyje neirioje kietojoje kapsulėje yra 240 mg dimetilfumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Skrandyje neiri kietoji kapsulė

56 skrandyje neirios kietosios kapsulės
168 skrandyje neirios kietosios kapsulės
56 ×1 skrandyje neirios kietosios kapsulės
168 ×1 skrandyje neirios kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Praryti visą kapsulę.

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

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1811/003
EU/1/24/1811/004
EU/1/24/1811/005
EU/1/24/1811/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Dimethyl fumarate Accord 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

PVC/PE/PVDC-ALIUMINIO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dimethyl fumarate Accord 240 mg skrandyje neirios kapsulės
dimethylis fumaras

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

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

1. Kas yra Dimethyl fumarate Accord ir kam jis vartojamas

Kas yra Dimethyl fumarate Accord

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

Kam Dimethyl fumarate Accord vartojamas

Dimethyl fumarate Accord 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 apsunkinta 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 Accord veikia

Manoma, kad Dimethyl fumarate Accord 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 Accord

Dimethyl fumarate Accord vartoti draudžiama

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dimethyl fumarate Accord gali turėti įtakos Jūsų **baltųjų kraujo ląstelių skaičiui**, **inkstų** ir **kepenų** funkcijai. Prieš pradedant vartoti Dimethyl fumarate Accord, 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 Accord, jeigu sergate:
- sunkia **inkstų** liga;
- sunkia **kepenų** liga;
- **skrandžio** ar **žarnų** liga;
- sunkia **infekcija** (pvz., plaučių uždegimu).

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

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

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

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti jaunesniems nei 10 metų vaikams, nes duomenų apie vartojimą šiai amžiaus grupei nėra.

Kiti vaistai ir Dimethyl fumarate Accord

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), naudojamų psoriazės gydyme;
- **vaistus, kurie veikia organizmo imuninę sistemą**, įskaitant **chemoterapiją**, **imunosupresantus** arba **kitus IS gydymui skiriamus vaistus**;
- **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 Accord 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 Accord vartojimas su alkoholiu

Išgėrus Dimethyl fumarate Accord 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

Duomenų apie šio vaisto, vartojamo nėštumo metu, poveikį negimusiam vaikui yra nedaug. Jeigu esate nėščia, Jums negalima vartoti Dimethyl fumarate Accord prieš tai nepasitarus su gydytoju ir jam nepatvirtinus, kad šį vaistą vartoti Jums neabejotinai būtina.

Žindymas

Nežinoma, ar Dimethyl fumarate Accord sudėtyje esanti veiklioji medžiaga patenka į motinos pieną. Gydytojas nurodys, ar turite nutraukti žindymą, ar Dimethyl fumarate Accord vartojimą. Tai daroma atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Dimethyl fumarate Accord sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti Dimethyl fumarate Accord

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

Ką daryti pavartojus per didelę Dimethyl fumarate Accord 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 Accord

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Praleistą dozę galite suvartoti, jei iki kitos dozės vartojimo lieka bent 4 valandų laikotarpis. Priešingu atveju palaukite, kol ateis laikas išgerti kitą įprastą dozę.
Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Sunkus šalutinis poveikis

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

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

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

Sunkios alerginės reakcijos

Sunkių alerginių reakcijų dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis (dažnis nežinomas).

Paraudusi veido ar kūno oda (*paraudimas*) yra labai dažnas šalutinis poveikis. Tačiau, jei paraudimą lydi raudonas išbėrimas arba dilgėlinė, o **taip pat** Jums pasireiškė bent vienas iš šių simptomų:

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

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

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

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- veido ar kūno odos paraudimas, šilumos, karščio ar deginimo arba niežėjimo pojūtis (*paraudimas*);
- laisvi viduriai (*viduriavimas*);
- pykinimo pojūtis (*pykinimas*);
- skrandžio skausmas arba pilvo diegliai.

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

Dimethyl fumarate Accord 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 (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- žarnų gleivinės uždegimas (*gastroenteritas);*
- vėmimas;

- nevirškinimo pojūtis (*dispepsija*);
- skrandžio gleivinės uždegimas (*gastritas*);
- virškinimo trakto sutrikimas;
- deginimo pojūtis;
- karščio banga, karščio pojūtis;
- niežinti oda (*niežulys*);
- išbėrimas;
- rausvos ar raudonos dėmės ant odos (*eritema*);
- plaukų slinkimas (alopecija).

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

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
- alerginės reakcijos (*padidėjęs jautrumas*);
- sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
- kepenų uždegimas ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (*ALT arba AST kartu su bilirubino kiekio padidėjimu*),

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
- juostinė pūslelinė (*herpes zoster*), pasireiškianti tokiais simptomais, kaip pūslelės, odos deginimas, niežėjimas arba skausmas, paprastai vienoje viršutinės kūno dalies pusėje arba veide, ir kitais simptomais, pvz., karščiavimu ir silpnumu ankstyvosiose infekcijos stadijose, po kurių atsiranda tirpimas, niežėjimas ar raudonos dėmės su stipriu skausmu;
- sloga (*rinorėja*).

Vaikai (13 metų amžiaus ir vyresni) ir paaugliai
Pirmiau išvardytas šalutinis poveikis taip pat tinka vaikams ir paaugliams.
Tam tikras šalutinis poveikis buvo nustatytas dažniau vaikams ir paaugliams nei suaugusiesiems, pvz., galvos skausmas, pilvo skausmas ar pilvo spazmai, vėmimas, gerklės skausmas, kosulys ir skausmingos mėnesinės.

Pranešimas apie šalutinį poveikį.
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. 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 Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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 Accord sudėtis

Veiklioji medžiaga yra dimetilfumaratas.
Dimethyl fumarate Accord 120 mg: kiekvienoje kapsulėje yra 120 mg dimetilfumarato.
Dimethyl fumarate Accord 240 mg: kiekvienoje kapsulėje yra 240 mg dimetilfumarato.

- **Pagalbinės medžiagos** yra:

Kapsulės turinys (enterine plėvele dengtos mini tabletės): silicinta mikrokristalinė celiuliozė, talkas, kroskarmeliozės natrio druska, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, magnio stearatas, metakrilo rūgšties ir metilmetakrilato (1:1) kopolimeras, trietilo citratas, metakrilo rūgšties ir etilakrilato (1:1) kopolimero 30 proc. dispersija.

Kapsulės apvalkalas: želatina, titano dioksidas (E171), briliantinis mėlynasis FCF (E133), juodasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172).

Atspaudas ant kapsulės (juodas rašalas): šelakas (E904), juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas (E525).

Dimethyl fumarate Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dimethyl fumarate Accord 120 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės yra „0“ dydžio (apytiksliai 21,3 x 7,5 mm) kietosios želatinos kapsulės su žaliu dangteliu ir baltu korpusu, o ant jų yra užrašas „HR1“, pateiktas juodu rašalu ant kapsulės korpuso, kuriame yra baltos arba beveik baltos, apvalios, iš abiejų pusių išgaubtos, enterine plėvele dengtos mini tabletės, kurių abi pusės yra lygios.

Dimethyl fumarate Accord 240 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės yra „0“ dydžio (apytiksliai 21,3 x 7,5 mm) kietosios želatinos kapsulės su žaliu dangteliu ir korpusu, o ant jų yra užrašas „HR2“, pateiktas juodu rašalu ant kapsulės korpuso, kuriame yra baltos arba beveik baltos, apvalios, iš abiejų pusių išgaubtos, enterine plėvele dengtos mini tabletės, kurių abi pusės yra lygios.

120 mg kapsulės:
14 kapsulių PVC/PE/PVDC-aliuminio lizdinėse plokštelėse.
14 ×1 kapsulių PVC/PE/PVDC-aliuminio perforuotų dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotėse.

240 mg kapsulės:
56 arba 168 kapsulės PVC/PE/PVDC-aliuminio lizdinėse plokštelėse.
56 × 1 arba 168 ×1 kapsulių PVC/PE/PVDC-aliuminio perforuotų dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

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

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

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, Schimatari, 32009, Graikija

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

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