

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vumerity 231 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο περιέχει 231 mg φουμαρικής διροξιμέλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικό σκληρό καψάκιο

Λευκό καψάκιο, μεγέθους 0 (περίπου 18 mm σε μήκος) με τυπωμένη την ένδειξη «DRF 231 mg» με μαύρο μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vumerity ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (βλ. παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τους πληθυσμούς στους οποίους έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Δοσολογία

Η δόση έναρξης είναι 231 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση συντήρησης των 462 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι προσωρινές μειώσεις της δόσης στα 231 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσουν την εμφάνιση ερυθρίασης και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχίσει η συνιστώμενη δόση των 462 mg δύο φορές την ημέρα.

Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση, δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση. Ο ασθενής μπορεί να πάρει τη δόση που παρέλειψε μόνο εάν αφήσει μεσοδιάστημα 4 ωρών μεταξύ των δόσεων. Διαφορετικά ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Με βάση τα δεδομένα μη ελεγχόμενης μελέτης, το προφίλ ασφάλειας της φουμαρικής διροξιμέλης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 55 ετών φαίνεται να είναι συγκρίσιμο με αυτό των ασθενών ηλικίας < 55 ετών. Στις κλινικές μελέτες με τη φουμαρική διροξιμέλη υπήρχε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβανόταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς (βλ.

παράγραφο 5.2). Με βάση τον μηχανισμό δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια της φουμαρικής διροξιμέλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η φουμαρική διροξιμέλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vumerity σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 10 έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Vumerity σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών για την ένδειξη της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης.

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από στόματος.

Το Vumerity θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο και άθικτο. Τα καψάκια δεν θα πρέπει να θρυμματίζονται ή να μασώνται και το περιεχόμενο δεν θα πρέπει να διασκορπίζεται στην τροφή, καθώς η εντερική επικάλυψη του περιεχομένου του καψακίου αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο.

Το Vumerity μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρίαση ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η λήψη με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλους εστέρες φουμαρικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.5).

Υποψία προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) ή επιβεβαιωμένη PML.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η φουμαρική διροξιμέλη και ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζονται σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα κατά την από του στόματος χορήγηση (βλ. παράγραφο 5.2). Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη φουμαρική διροξιμέλη αναμένεται να είναι παρόμοιοι με εκείνους που αναφέρονται για τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, παρόλο που δεν έχουν παρατηρηθεί όλοι οι κίνδυνοι που παρατίθενται παρακάτω ειδικά για τη φουμαρική διροξιμέλη.

Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις

Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στις νεφρικές εργαστηριακές εξετάσεις σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αλλαγών δεν είναι γνωστές. Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος και ανάλυση ούρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Vumerity, μετά από 3 και 6 μήνες θεραπείας, και κατόπιν κάθε 6 έως 12 μήνες, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Φαρμακογενής ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης των ηπατικών ενζύμων [≥ 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN)] και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης ($\geq 2 \times$ ULN) μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Ο χρόνος έως την εκδήλωση μπορεί να είναι άμεσος, αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο. Έχει παρατηρηθεί υποχώρηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται αξιολόγηση των αμινοτρανσφερασών στον ορό [(π.χ. αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)] και των επιπέδων ολικής χολερυθρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρική διροξιμέλη μπορεί να εκδηλώσουν λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων. Εάν διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος τιμών, θα πρέπει να πραγματοποιείται ενδελεχής αξιολόγηση των πιθανών αιτιών πριν από την έναρξη της θεραπείας. Το Vumerity δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντες χαμηλούς αριθμούς λεμφοκυττάρων και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με σοβαρή λεμφοπενία (αριθμός λεμφοκυττάρων $< 0,5 \times 10^9/l$).

Μετά την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, κάθε 3 μήνες.

Στους ασθενείς με λεμφοπενία συνιστάται, λόγω αυξημένου κινδύνου για προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML), αυξημένη επαγρύπνηση ως εξής:

- Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία (αριθμός λεμφοκυττάρων $< 0,5 \times 10^9/l$) που επιμένει για περισσότερους από 6 μήνες.
- Σε ασθενείς με μέτριες μειώσεις του απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων $\geq 0,5 \times 10^9/l$ έως $< 0,8 \times 10^9/l$ που παραμένουν για περισσότερους από 6 μήνες, η σχέση κινδύνου-οφέλους της θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογηθεί.
- Σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το LLN, όπως ορίζεται από το εύρος αναφοράς του τοπικού εργαστηρίου, συνιστάται τακτική παρακολούθηση των απόλυτων αριθμών λεμφοκυττάρων. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πρόσθετοι παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν περαιτέρω τον μεμονωμένο κίνδυνο για PML (βλ. υποπαράγραφο σχετικά με την PML).

Οι αριθμοί των λεμφοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την ανάκαμψη (βλ. παράγραφο 5.1). Μετά την ανάκαμψη και απουσία εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, οι αποφάσεις σχετικά με την επανέναρξη ή όχι του Vumerity μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση.

Μαγνητική τομογραφία (MRI)

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μια αρχική μαγνητική τομογραφία (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Η ανάγκη για περαιτέρω απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές συστάσεις. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να εξετάζεται στο πλαίσιο της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται αμέσως μαγνητική τομογραφία για διαγνωστικούς σκοπούς.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Έχει αναφερθεί PML σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (βλ. παράγραφο 4.8). Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό John Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρα ή να προκαλέσει βαριά αναπηρία.

Έχουν παρουσιαστεί περιστατικά PML με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εστέρες φουμαρικού οξέος επί εδάφους λεμφοπενίας [αριθμός λεμφοκυττάρων μικρότερος από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN)]. Η παρατεταμένη μέτρια έως σοβαρή λεμφοπενία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο PML με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, ωστόσο, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί σε ασθενείς με ήπια λεμφοπενία.

Οι πρόσθετοι παράγοντες που ενδέχεται να συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο PML επί εδάφους λεμφοπενίας είναι:

- η διάρκεια της θεραπείας με Vumerity. Περιστατικά PML εμφανίστηκαν μετά από περίπου 1 έως 5 έτη θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα, ωστόσο η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας δεν είναι γνωστή.
- οι σημαντικές μειώσεις του αριθμού των CD4+ και ειδικά των CD8+ T λεμφοκυττάρων, τα οποία είναι σημαντικά για την ανοσολογική άμυνα (βλ. παράγραφο 4.8) και
- η προηγούμενη ανοσοκατασταλτική ή ανοσοτροποποιητική θεραπεία (βλ. παρακάτω).

Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τους ασθενείς τους για να προσδιορίσουν εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και, εφόσον ισχύει αυτό, εάν τα συγκεκριμένα συμπτώματα είναι τυπικά για την ΠΣ ή πιθανώς υποδηλώνουν PML.

Κατά το πρώτο σημείο ή σύμπτωμα υποδηλωτικό της PML, η θεραπεία με Vumerity θα πρέπει να αναστέλλεται και χρειάζεται να πραγματοποιούνται κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις, συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού DNA του JCV στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) μέσω της μεθοδολογίας της ποσοτικής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Τα συμπτώματα της PML ενδέχεται να είναι παρόμοια με αυτά μιας υποτροπής πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML είναι ποικίλα, εξελίσσονται κατά τη διάρκεια ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στον τρόπο σκέψης, στη μνήμη, καθώς και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και αλλαγές στην προσωπικότητα. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε ιδιαίτερη εγρήγορση ως προς τα συμπτώματα που υποδηλώνουν PML τα οποία μπορεί να περάσουν απαρατήρητα από τον ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να συμβουλευούνται να ενημερώνουν τον σύντροφο ή τους φροντιστές τους σχετικά με τη θεραπεία τους, καθώς εκείνοι ενδέχεται να παρατηρήσουν συμπτώματα που ο ασθενής δεν αντιλαμβάνεται.

Η PML μπορεί να παρουσιαστεί μόνο παρουσία λοίμωξης από τον ιό JC. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντισωμάτων κατά του JCV στον ορό δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή Vumerity. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μια αρνητική εξέταση για αντισώματα κατά του JCV (παρουσία φυσιολογικού αριθμού λεμφοκυττάρων) δεν αποκλείει την πιθανότητα επακόλουθης λοίμωξης από τον ιό JC.

Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει PML, το Vumerity πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φουμαρικής διροξιμέλης κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλες θεραπείες τροποποιητικής της νόσου. Η συμβολή της προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην εκδήλωση της PML είναι πιθανή.

Περιστατικά PML έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ναταλιζουμάμπη, για την οποία η PML αποτελεί τεκμηριωμένο κίνδυνο. Οι ιατροί θα πρέπει να έχουν υπόψη ότι περιστατικά PML που εμφανίζονται μετά από πρόσφατη διακοπή της ναταλιζουμάμπης ενδέχεται να μην συνοδεύονται από λεμφοπενία.

Επιπλέον, η πλειονότητα των επιβεβαιωμένων περιστατικών PML με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα εμφανίστηκε σε ασθενείς με προηγούμενη ανοσοτροποποιητική θεραπεία.

Κατά τη μετάβαση ασθενών από κάποια άλλη θεραπεία τροποποιητική της νόσου σε Vumerity, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αποφευχθεί η προσθετική ανοσολογική επίδραση, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνιστάται να πραγματοποιείται μια γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. «Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις» παραπάνω).

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια της φουμαρικής διροξιμέλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Συνεπώς απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας αυτών των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Η φουμαρική διροξιμέλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας αυτών των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σοβαρή ενεργή νόσος του γαστρεντερικού

Η φουμαρική διροξιμέλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού. Συνεπώς απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας αυτών των ασθενών.

Ερυθρίαση

Στις κύριες κλινικές δοκιμές του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, 3 ασθενείς από τους συνολικά 2.560 ασθενείς που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστέρα παρουσίασαν σοβαρά συμπτώματα ερυθρίασης, τα οποία ήταν πιθανόν αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν απειλητικές για τη ζωή, αλλά οδήγησαν σε νοσηλεία. Οι συνταγογραφούντες ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων ερυθρίασης με το Vumerity (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 4.8).

Δεδομένα από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα ερυθρίαση είναι πιθανόν να μεσολαβείται από προσταγλανδίνες. Ένας βραχύς κύκλος θεραπείας με 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη μπορεί να είναι επωφελής σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανεκτή ερυθρίαση (βλ. παράγραφο 4.5). Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, μειώθηκε η εμφάνιση και η βαρύτητα της ερυθρίασης για το διάστημα της περιόδου χορήγησης δόσης.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αναφυλαξίας/αναφυλακτοειδούς αντίδρασης μετά τη χορήγηση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται δύσπνοια, υποξία, υπόταση, αγγειοοίδημα, εξάνθημα ή κνίδωση. Ο μηχανισμός επαγωγής της αναφυλαξίας από τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα δεν είναι γνωστός. Αντιδράσεις γενικά εμφανίζονται μετά την πρώτη δόση, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να διακόπτουν το Vumerity και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα εάν παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα αναφυλαξίας. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου (βλ. παράγραφο 4.8).

Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Η φουμαρική διροξιμέλη παρουσιάζει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Vumerity θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στον γιατρό. Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας και θα πρέπει να επαναξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(εων).

Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα με αριθμό λεμφοκυττάρων $< 0,8 \times 10^9/l$ ή $< 0,5 \times 10^9/l$. Εάν η θεραπεία με Vumerity συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαιριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της PML (βλ. υποπαράγραφο σχετικά με την PML).

Λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα

Έχουν παρουσιαστεί περιστατικά έρπητα ζωστήρα με τη φουμαρική διροξιμέλη και τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Στην πλειονότητά τους, τα περιστατικά με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα ήταν μη σοβαρά, ωστόσο, έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά, στα οποία συμπεριλαμβάνονται ο διάχυτος έρπης ζωστήρας, ο οφθαλμικός έρπης ζωστήρας, ο ωτικός έρπης ζωστήρας, ο έρπης ζωστήρας με εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα, η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από έρπητα ζωστήρα και η μηνιγγομυελίτιδα από έρπητα ζωστήρα. Τα συμβάντα αυτά μπορεί να προκύψουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα έρπητα ζωστήρα, ειδικά στην περίπτωση που αναφέρεται συνυπάρχουσα λεμφοπενία. Σε περίπτωση εκδήλωσης έρπητα ζωστήρα, θα πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία για τον έρπητα ζωστήρα. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Έναρξη της θεραπείας

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά σταδιακά προκειμένου να μειωθεί η εμφάνιση ερυθρίασης και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο Fanconi

Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου Fanconi με τη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε συνδυασμό με άλλους εστέρες του φουμαρικού οξέος. Η πρόωμη διάγνωση του συνδρόμου Fanconi και η διακοπή της θεραπείας με Vumerity είναι σημαντικές για την πρόληψη της εμφάνισης νεφρικής δυσλειτουργίας και οστεομαλάκυνσης, καθώς το σύνδρομο είναι συνήθως αναστρέψιμο. Τα πιο σημαντικά σημεία είναι πρωτεϊνουρία, γλυκοζουρία (με φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου στο αίμα), υπεραμινοξουρία και φωσφατουρία (πιθανώς συνυπάρχουσα με υποφωσφαταιμία). Η εξέλιξη της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα όπως η πολυουρία, η πολυδιψία και η εγγύς μυϊκή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις υποφωσφαταιμικής οστεομαλάκυνσης με μη εντοπισμένο οστικό πόνο, μπορεί να προκύψουν αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό και κατάγματα από υπερβολική επιβάρυνση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το σύνδρομο Fanconi μπορεί να εκδηλωθεί χωρίς αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ή χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Σε περίπτωση ασαφών συμπτωμάτων, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνδρόμου Fanconi και να διενεργηθούν οι κατάλληλες εξετάσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση άλλων εστέρων του φουμαρικού οξέος (τοπικών ή συστηματικών).

Το Vumerity δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με φουμαρικό διμεθυλεστέρα.

Από *in vitro* ή/και *in vivo* μελέτες αναστολής των μεταφορέων, από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP ή από μελέτες πρωτεϊνικής δέσμευσης της φουμαρικής διροξιμέλης και των βασικών μεταβολιτών της, του ενεργού μεταβολίτη φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (MMF) και του ανενεργού μεταβολίτη 2-υδροξυαιθυλο-ηλεκτριμιδίου (HES), δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι αλληλεπιδράσεων.

Παρόλο που δεν έχουν μελετηθεί με τη φουμαρική διροξιμέλη, *in vitro* μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και των αντισυλληπτικών από του στόματος. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχρόνηση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από του στόματος (νοργεστιμάτη και αιθινυλοιστραδιόλη) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από του στόματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από του στόματος που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση της φουμαρικής διροξιμέλης στην έκθεσή τους.

Η φουμαρική διροξιμέλη δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση. Σε κλινικές μελέτες για την ΠΣ, η ταυτόχρονη θεραπεία υποτροπών με βραχύ κύκλο ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών δεν συσχετίστηκε με κλινικά σχετική αύξηση των λοιμώξεων.

Η συγχρόνηση μη ζώντων εμβολίων σύμφωνα με τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμών θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vumerity. Σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 71 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS), οι ασθενείς υπό αγωγή με φουμαρικό διμεθυλεστέρα 240 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 μήνες (n=38) ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη για τουλάχιστον 3 μήνες (n=33), ανέπτυξαν μια συγκρίσιμη ανοσολογική απόκριση (που ορίζεται ως αύξηση ≥ 2 φορές από τον τίτλο πριν και μετά τον εμβολιασμό) στο τοξοειδές τετάνου (αναμνηστικός εμβολιασμός) και σε ένα συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο μηνιγγιτιδόκοκκου οροομάδας C (νεοαντιγόνο). Ωστόσο, η ανοσολογική απόκριση σε διαφορετικούς ορότυπους ενός μη συζευγμένου 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου πνευμονιοκόκκου (αντιγόνο ανεξάρτητο από το T-κύτταρο) ποίκιλε σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας. Θετική ανοσολογική απόκριση, η οποία ορίζεται ως μια αύξηση ≥ 4 φορές στον τίτλο αντισωμάτων στα τρία εμβόλια, επιτεύχθηκε σε λιγότερους ασθενείς σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας. Παρατηρήθηκαν μικρές αριθμητικές διαφορές στην απόκριση στο τοξοειδές τετάνου και τον πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαρίτη ορότυπου 3 υπέρ της ομάδας της μη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης.

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των ζώντων εξασθενημένων εμβολίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Vumerity. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχουν αυξημένο κίνδυνο κλινικής λοίμωξης και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς εκτός εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος θεωρείται ότι αντισταθμίζεται από τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο λόγω του μη εμβολιασμού.

Στοιχεία από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα ερυθρίαση είναι πιθανό να μεσολαβείται από προσταγλανδίνες. Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών με φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η χορήγηση 325 mg (ή ισοδύναμου) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, που χορηγήθηκαν για διάστημα 4 ημερών και για διάστημα 4 εβδομάδων, αντίστοιχα, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ πριν από τη συγχρόνηση με Vumerity σε

ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση. Δεν έχει μελετηθεί η μακροχρόνια (> 4 εβδομάδων) συνεχής χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αμινογλυκοσίδες, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή λίθιο) ενδέχεται να αυξήσει δυνητικά τις νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πρωτεϊνουρία, βλ. παράγραφο 4.8) σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Vumerity (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φουμαρικής διροξιμέλης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Vumerity δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση κατάλληλης αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5). Το Vumerity θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν απαιτείται σαφώς και εάν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φουμαρική διροξιμέλη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με Vumerity λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Vumerity στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από μελέτες σε ζώα με τη φουμαρική διροξιμέλη δεν έδειξαν βλάβη στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Vumerity δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά την από του στόματος χορήγηση, η φουμαρική διροξιμέλη και ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζονται ταχέως σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα πριν φτάσουν στη συστηματική κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι παρόμοιες μετά τον μεταβολισμό.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες για τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα ήταν η ερυθρίαση (35%) και τα γαστρεντερικά συμβλήματα (δηλαδή διάρροια 14%, ναυτία 12%, κοιλιακό άλγος 10% και άλγος άνω κοιλιακής χώρας 10%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ήταν η ερυθρίαση (3%) και τα γαστρεντερικά συμβάντα (4%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο από δύο κύριες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης 3 και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων όρων κατά MedDRA, ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC). Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γαστρεντερίτιδα	Συχνές
	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) ¹	Μη γνωστές
	Έρπης ζωστήρας ¹	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία ^{1, 2}	Συχνές
	Λευκοπενία	Συχνές
	Θρομβοπενία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλαξία	Μη γνωστές
	Δύσπνοια	Μη γνωστές
	Υποξία	Μη γνωστές
	Υπόταση	Μη γνωστές
	Αγγειοοίδημα	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αίσθηση καύσου	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Ερυθρίαση ¹	Πολύ συχνές
	Εξάνθειες	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Ρινόρροια	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές
	Έμετος	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
	Διαταραχή του γαστρεντερικού	Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη ¹	Συχνές
	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη ¹	Συχνές
	Φαρμακογενής ηπατική βλάβη	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Συχνές
	Εξάνθημα	Συχνές
	Ερύθημα	Συχνές
	Αλωπεκία	Συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθηση θερμού	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Μέτρηση κετονών στα ούρα	Πολύ συχνές
	Λευκωματίνη ούρων θετική	Συχνές
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	Συχνές

¹ Για περαιτέρω πληροφορίες, βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

² Η λεμφοπενία αναφέρθηκε με τη συχνότητα «πολύ συχνές» σε μια φάσης 3, ανοικτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη μελέτη με τη φουμαρική διροξιμέλη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ερυθρίαση

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, η επίπτωση της ερυθρίασης (34% έναντι 5%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα 240 mg δύο φορές ημερησίως συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίαση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμβάματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμό και αίσθηση καύσου). Τα συμβάματα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμβάματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πλειονότητα παρουσίασε συμβάματα ερυθρίασης που ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα διέκοψαν λόγω ερυθρίασης. Σοβαρή ερυθρίαση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Στη φάσης 3 διπλά-τυφλή δοκιμή με τη φουμαρική διροξιμέλη (βλ. παράγραφο 5.1), ερυθρίαση και εξάψεις αναφέρθηκαν σε 32,8% και 1,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρική διροξιμέλη και σε 40,6% και 0,8% των ασθενών που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Δεν υπήρξαν σοβαρά συμβάματα ερυθρίασης ή διακοπές θεραπείας λόγω ερυθρίασης.

Γαστρεντερικές

Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμβαμάτων [π.χ. διάρροια (14% έναντι 10%), ναυτία (12% έναντι 9%), άλγος άνω κοιλιακής χώρας (10% έναντι 6%), κοιλιακό άλγος (9% έναντι 4%), έμετος (8% έναντι 5%) και δυσπεψία (5% έναντι 3%)] ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τα γαστρεντερικά συμβάματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμβάματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμβάματα, αυτά ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα διέκοψαν λόγω των γαστρεντερικών συμβαμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην κλινική μελέτη με τη φουμαρική διροξιμέλη και τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα παρουσιάζονται στην παράγραφο 5.1.

Ηπατική λειτουργία

Βάσει δεδομένων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, η πλειονότητα των ασθενών με αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών εμφάνισε τιμές < 3 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση της αύξησης των ηπατικών τρανσαμινασών σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης $\geq 3 \times \text{ULN}$, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν < 1% και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή εικονικό φάρμακο. Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών $\geq 3 \times \text{ULN}$ με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης > 2 x ULN ενδεικτικές φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης, αλλά έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά μετά από τη χορήγηση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, οι οποίες υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας.

Λεμφοπενία

Στη φάση 3, ανοικτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη δοκιμή της φουμαρικής διροξιμέλης, η θεραπεία διακόπηκε σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων < $0,5 \times 10^9/\text{l}$ που επέμεινε για ≥ 4 εβδομάδες.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, οι περισσότεροι ασθενείς (> 98%) είχαν φυσιολογικές τιμές λεμφοκυττάρων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Κατά μέσο όρο, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων μειώθηκε κατά περίπου 30% σε σχέση με την τιμή έναρξης. Ο μέσος και διάμεσος αριθμός λεμφοκυττάρων παρέμεινε εντός φυσιολογικών ορίων. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων < $0,5 \times 10^9/\text{l}$ σε < 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 6% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Παρατηρήθηκε αριθμός λεμφοκυττάρων < $0,2 \times 10^9/\text{l}$ σε 1 ασθενή, ο οποίος είχε λάβει θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα και σε κανέναν από τους ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει εικονικό φάρμακο.

Σε κλινικές μελέτες (τόσο ελεγχόμενες όσο και μη ελεγχόμενες), 41% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα είχαν λεμφοπενία (οριζόμενη στις συγκεκριμένες μελέτες ως < $0,91 \times 10^9/\text{l}$). Η *π ι α λ ε μ φ ο π ε ν ί α* (αριθμοί $\geq 0,8 \times 10^9/\text{l}$ έως < $0,91 \times 10^9/\text{l}$) παρατηρήθηκε στο 28% των ασθενών, μέτρια λεμφοπενία (αριθμοί $\geq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ έως < $0,8 \times 10^9/\text{l}$) εμμένουσα για τουλάχιστον έξι μήνες παρατηρήθηκε στο 11% των ασθενών, σοβαρή λεμφοπενία (αριθμοί < $0,5 \times 10^9/\text{l}$) εμμένουσα για τουλάχιστον έξι μήνες παρατηρήθηκε στο 2% των ασθενών. Στην ομάδα με τη σοβαρή λεμφοπενία, ο αριθμός λεμφοκυττάρων στην πλειονότητα των περιπτώσεων παρέμεινε < $0,5 \times 10^9/\text{l}$ με τη συνέχιση της θεραπείας.

Επιπλέον, σε μια μη ελεγχόμενη, προοπτική μελέτη μετά την κυκλοφορία στην αγορά, κατά την εβδομάδα 48 της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (n=185), παρουσιάστηκε μέτρια (αριθμός $\geq 0,2 \times 10^9/\text{l}$ έως < $0,4 \times 10^9/\text{l}$) ή σοβαρή (< $0,2 \times 10^9/\text{l}$) μείωση των CD4+ T λεμφοκυττάρων σε ποσοστό έως 37% ή 6% των ασθενών, αντίστοιχα, ενώ παρουσιάστηκε πιο συχνή μείωση των CD8+ T λεμφοκυττάρων σε ποσοστό έως 59% των ασθενών με τιμές < $0,2 \times 10^9/\text{l}$ και στο 25% των ασθενών με αριθμό < $0,1 \times 10^9/\text{l}$.

Σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) παρακολούθονταν ως προς την ανάκαμψη του αριθμού λεμφοκυττάρων στο LLN (βλ. παράγραφο 5.1).

Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της PML και των ευκαιριακών λοιμώξεων

Έχουν αναφερθεί με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα περιστατικά λοιμώξεων από JCV που προκάλεσαν PML (βλ. παράγραφο 4.4). Η PML μπορεί να είναι θανατηφόρα ή να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία. Σε μία από τις κλινικές δοκιμές, ένας ασθενής που λάμβανε φουμαρικό διμεθυλεστέρα εκδήλωσε PML επί εδάφους παρατεταμένης σοβαρής λεμφοπενίας (αριθμός λεμφοκυττάρων κυρίως $< 0,5 \times 10^9/l$ για 3,5 έτη), με θανατηφόρο έκβαση. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, η PML εκδηλώθηκε επίσης παρουσία μέτριας και ήπιας λεμφοπενίας ($> 0,5 \times 10^9/l$ έως $< LLN$, όπως ορίζεται από το εύρος αναφοράς του τοπικού εργαστηρίου).

Σε αρκετές περιπτώσεις PML με καθορισμένες υποομάδες T λεμφοκυττάρων κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της PML, ο αριθμός των CD8+ T λεμφοκυττάρων διαπιστώθηκε ότι ήταν μειωμένος έως $< 0,1 \times 10^9/l$, ενώ οι μειώσεις του αριθμού CD4+ T λεμφοκυττάρων διέφεραν (κυμαίνονταν από $< 0,05$ έως $0,5 \times 10^9/l$) και συσχετιζόνταν σε μεγαλύτερο βαθμό με τη συνολική βαρύτητα της λεμφοπενίας ($< 0,5 \times 10^9/l$ έως $< LLN$). Συνεπώς, η αναλογία CD4+/CD8+ αυξήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς.

Η παρατεταμένη μέτρια έως σοβαρή λεμφοπενία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο PML με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και ομοίως με τη φουμαρική διροξιμέλη, ωστόσο, έχει εμφανιστεί PML και σε ασθενείς με ήπια λεμφοπενία που λάμβαναν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Επιπλέον, η πλειονότητα των περιστατικών PML μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς ηλικίας > 50 ετών.

Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Στη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης, στην οποία 1.736 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστέρα, το 5% των ασθενών εκδήλωσαν ένα ή περισσότερα συμβάματα έρπητα ζωστήρα, τα οποία ήταν στην πλειονότητά τους ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Οι περισσότεροι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που εκδήλωσαν σοβαρή λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα, είχαν αριθμό λεμφοκυττάρων υψηλότερο από το κατώτερο φυσιολογικό όριο. Σε μια πλειονότητα ασθενών οι οποίοι είχαν ταυτόχρονα αριθμό λεμφοκυττάρων μικρότερο από το LLN, η λεμφοπενία αξιολογήθηκε ως μέτρια ή σοβαρή. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, τα περισσότερα περιστατικά λοίμωξης από έρπητα ζωστήρα ήταν μη σοβαρά και υποχώρησαν με τη χορήγηση θεραπείας. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC) σε ασθενείς με λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα. Ωστόσο, στις περιπτώσεις όπου αναφέρθηκε, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν μέτρια ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ έως $< 0,8 \times 10^9/l$) ή σοβαρή ($< 0,5 \times 10^9/l$ έως $0,2 \times 10^9/l$) λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, οι τιμές των κετονών στα ούρα (1+ ή μεγαλύτερες) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (45%) συγκριτικά με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (10%). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες στις κλινικές δοκιμές.

Τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D μειώθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεσο ποσοστό μείωσης σε σχέση με την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 25% έναντι 15%, αντίστοιχα), ενώ τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αυξήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεση ποσοστιαία αύξηση από την τιμή αναφοράς στα 2 έτη 29% έναντι 15%, αντίστοιχα). Οι μέσες τιμές και για τις δύο παραμέτρους παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων.

Παρατηρήθηκε παροδική αύξηση της μέσης τιμής των ηωσινοφίλων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του Vumerity σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Στα αναφερθέντα περιστατικά υπερδοσολογίας, τα συμπτώματα που περιγράφηκαν ήταν συμβατά με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του προϊόντος. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής της φουμαρικής διροξιμέλης, ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδείκνυται κλινικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες. Κωδικός ATC: L04AX09

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός με τον οποίο η φουμαρική διροξιμέλη ασκεί τις θεραπευτικές της δράσεις στην ΠΣ δεν είναι πλήρως κατανοητός. Η φουμαρική διροξιμέλη δρα μέσω του βασικού ενεργού μεταβολίτη, του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα. Οι προκλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η φαρμακοδυναμική απόκριση του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα φαίνεται να μεσολαβείται, τουλάχιστον εν μέρει, μέσω της ενεργοποίησης της μεταγραφικής οδού του πυρηνικού παράγοντα Nrf2 [Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2]. Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει μέσω ανιούσας ρύθμισης τα αντιοξειδωτικά γονίδια που εξαρτώνται από τον Nrf2 των ασθενών.

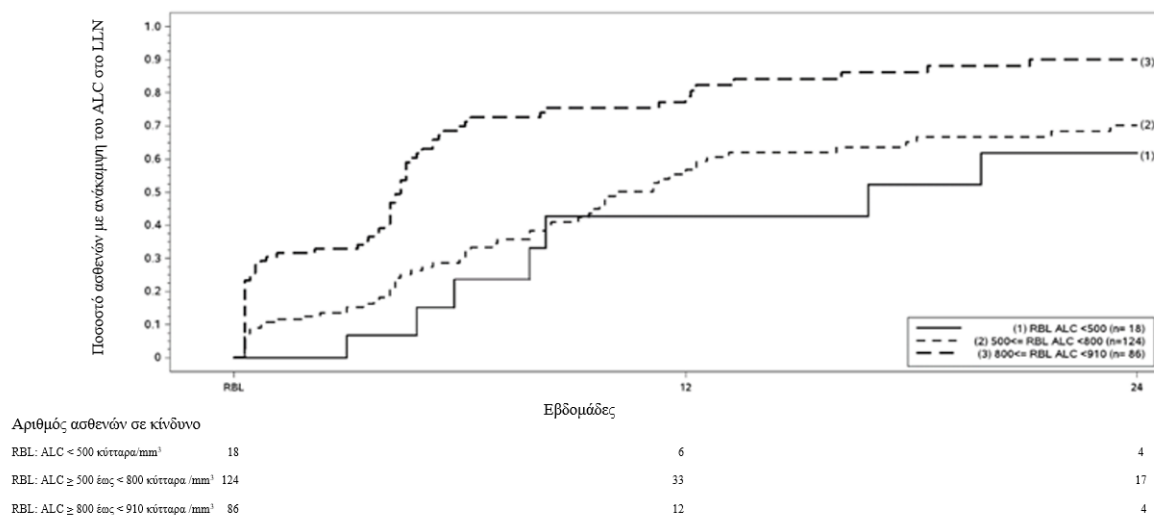
Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα

Σε κλινικές μελέτες, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας παρουσίασε αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας (ο ενεργός μεταβολίτης της φουμαρικής διροξιμέλης και του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) μειώνουν σημαντικά την ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων και την επακόλουθη απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών ως ανταπόκριση στα φλεγμονώδη ερεθίσματα και, επιπλέον, επηρεάζουν τους φαινοτύπους των λεμφοκυττάρων μέσω κατιούσας ρύθμισης των προφίλ των προφλεγμονωδών κυτοκινών (T_H1, T_H17) και προδιαθέτουν σε παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (T_H2). Σε μελέτες φάσης 3 σε ασθενείς με ΠΣ (DEFINE, CONFIRM και ENDORSE), κατά τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα, οι μέσοι αριθμοί λεμφοκυττάρων μειώθηκαν, κατά μέσο όρο περίπου κατά 30% από την αρχική τους τιμή, στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN, 910 κύτταρα/mm³) παρακολουθούνταν ως προς την ανάκαμψη του αριθμού λεμφοκυττάρων στο LLN.

Το σχήμα 1 δείχνει το ποσοστό των ασθενών που εκτιμήθηκε ότι έφτασαν το LLN, με βάση τη μέθοδο Kaplan-Meier, χωρίς παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία. Ως τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL) ορίστηκε ο τελευταίος ALC κατά τη θεραπεία, πριν τη διακοπή του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών που ανέκαμψαν στο LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24, οι οποίοι είχαν ήπια, μέτρια ή σοβαρή λεμφοπενία στην RBL, παρατίθεται στον Πίνακα 2, τον Πίνακα 3 και τον Πίνακα 4 με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% κατά σημείο. Το τυπικό σφάλμα του Kaplan-Meier εκτιμητή της συνάρτησης επιβίωσης έχει υπολογιστεί με τον τύπο του Greenwood.

Σχήμα 1: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών με ανάκαμψη στο \geq LLN 910 κύτταρα/ mm^3 από την τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL)



Πίνακας 2: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών που εκτιμάται ότι έφτασαν στο LLN, ήπια λεμφοπενία στην τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL), εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία

Αριθμός ασθενών με ήπια λεμφοπενία ^a σε κίνδυνο	Τιμή αναφοράς N=86	Εβδομάδα 12 N=12	Εβδομάδα 24 N=4
Ποσοστό που έφτασε στο LLN (95% CI)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Ασθενείς με $ALC < 910$ και ≥ 800 κύτταρα/ mm^3 στην RBL, εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία.

Πίνακας 3: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών που εκτιμάται ότι έφτασαν στο LLN, μέτρια λεμφοπενία στην τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL), εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία

Αριθμός ασθενών με μέτρια λεμφοπενία ^a σε κίνδυνο	Τιμή αναφοράς N=124	Εβδομάδα 12 N=33	Εβδομάδα 24 N=17
Ποσοστό που έφτασε στο LLN (95% CI)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Ασθενείς με $ALC < 800$ και ≥ 500 κύτταρα/ mm^3 στην RBL, εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία.

Πίνακας 4: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών που εκτιμάται ότι έφτασαν στο LLN, σοβαρή λεμφοπενία στην τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL), εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία

Αριθμός ασθενών με σοβαρή λεμφοπενία ^α σε κίνδυνο	Τιμή αναφοράς N=18	Εβδομάδα 12 N=6	Εβδομάδα 24 N=4
Ποσοστό που έφτασε στο LLN (95% CI)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^α Ασθενείς με ALC < 500 κύτταρα/mm³ στην RBL, εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η φουμαρική διροξιμέλη και ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας κατά την από του στόματος χορήγηση μεταβολίζονται ταχέως από εστεράσες στον ίδιο ενεργό μεταβολίτη, τον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα, πριν φτάσουν στη συστηματική κυκλοφορία. Έχει καταδειχθεί η συγκρίσιμη ΦΚ της φουμαρικής διροξιμέλης με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα μέσω της ανάλυσης της έκθεσης του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (βλ. παράγραφο 5.2), συνεπώς τα προφίλ αποτελεσματικότητας αναμένεται να είναι παρόμοια.

Κλινικές μελέτες με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα

Διεξήχθησαν δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 2 ετών, σε ασθενείς με RRMS (η DEFINE με 1.234 ασθενείς και η CONFIRM με 1.417 ασθενείς). Σε αυτές τις μελέτες δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με προϊούσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης.

Η αποτελεσματικότητα (βλ. παρακάτω πίνακα) και η ασφάλεια καταδείχθηκαν σε ασθενείς με βαθμολογίες στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (Expanded Disability Status Scale, EDSS) που κυμαίνονταν από 0 έως και 5, οι οποίοι είχαν παρουσιάσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά τη διάρκεια του έτους πριν από την τυχαιοποίηση ή στις 6 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση είχαν μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου που καταδείκνυε τουλάχιστον μία Gd προσλαμβάνουσα βλάβη (Gd+). Η μελέτη CONFIRM περιελάμβανε τυφλή αξιολόγηση (δηλαδή ο ιατρός/ο ερευνητής ο οποίος αξιολογούσε την ανταπόκριση στη θεραπεία της μελέτης δεν γνώριζε τη θεραπεία) του συγκριτικού φαρμάκου αναφοράς της οξικής γλατιραμέρης.

Στη μελέτη DEFINE, οι ασθενείς είχαν τα παρακάτω διάμεσα αρχικά χαρακτηριστικά: ηλικία 39 έτη, διάρκεια νόσου 7,0 έτη, βαθμολογία κλίμακας EDSS 2,0. Επιπλέον, 16% των ασθενών είχε βαθμολογία κλίμακας EDSS > 3,5, 28% είχε ≥ 2 υποτροπές κατά το προηγούμενο έτος και 42% είχε λάβει προηγουμένως άλλες εγκεκριμένες θεραπείες για την πολλαπλή σκλήρυνση. Στην κοόρτη μαγνητικής τομογραφίας, 36% των ασθενών οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη είχε κατά την αρχική αξιολόγηση βλάβες Gd+ (μέσος αριθμός βλαβών Gd+ 1,4).

Στη μελέτη CONFIRM, οι ασθενείς είχαν τα παρακάτω διάμεσα αρχικά χαρακτηριστικά: ηλικία 37 έτη, διάρκεια νόσου 6,0 έτη, βαθμολογία κλίμακας EDSS 2,5. Επιπλέον, 17% των ασθενών είχε βαθμολογία κλίμακας EDSS > 3,5, 32% είχε ≥ 2 υποτροπές κατά το προηγούμενο έτος και 30% είχε λάβει προηγουμένως άλλες εγκεκριμένες θεραπείες για την πολλαπλή σκλήρυνση. Στην κοόρτη μαγνητικής τομογραφίας, 45% των ασθενών οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη είχε κατά την αρχική αξιολόγηση βλάβες Gd+ (μέσος αριθμός βλαβών Gd+ 2,4).

Σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστέρα είχαν κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική μείωση στο κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης DEFINE, δηλαδή το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι υποτροπίασαν στα 2 έτη, καθώς και στο κύριο τελικό σημείο της μελέτης CONFIRM, δηλαδή το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (ARR) στα 2 έτη.

Το ARR για την οξική γλατιραμέρη και το εικονικό φάρμακο ήταν 0,286 και 0,401, αντίστοιχα, στη μελέτη CONFIRM, αντιστοιχώντας σε μείωση 29% (p=0,013).

	DEFINE		CONFIRM		
	Εικονικό φάρμακο	Φουμαρικός διμεθυλεστέρας 240 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Φουμαρικός διμεθυλεστέρας 240 mg δύο φορές την ημέρα	Οξική γλατιραμέρη
Κλινικά τελικά σημεία^α					
Αρ. ασθενών	408	410	363	359	350
Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Αναλογία ποσοστού (95% CI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Ποσοστό με υποτροπή	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη επιδείνωση αναπηρίας 12 εβδομάδων	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη επιδείνωση αναπηρίας 24 εβδομάδων	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Τελικά σημεία μαγνητικής τομογραφίας^β					
Αρ. ασθενών	165	152	144	147	161
Μέσος (διάμεσος) αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων βλαβών T2 σε διάστημα 2 ετών	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Μέση αναλογία βλαβών (95% CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Μέσος (διάμεσος) αριθμός βλαβών Gd στα 2 έτη	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Αναλογία πιθανοτήτων (95% CI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Μέσος (διάμεσος) αριθμός νέων υπόπυκνων βλαβών T1 σε διάστημα 2 ετών	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Μέση αναλογία βλαβών (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^α Όλες οι αναλύσεις των κλινικών τελικών σημείων ήταν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας, ^β Η ανάλυση μαγνητικής τομογραφίας χρησιμοποιήθηκε στην κοόρτη μαγνητικής τομογραφίας

* Τιμή p < 0,05, **τιμή p < 0,01, ***τιμή p < 0,0001, #μη στατιστικά σημαντική

Σε μια ανοικτή μη ελεγχόμενη δετή μελέτη επέκτασης (ENDORSE) εντάχθηκαν 1.736 επιλέξιμοι ασθενείς με RRMS από τις κύριες μελέτες (DEFINE και CONFIRM). Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε ασθενείς με RRMS. Από τους 1.736 ασθενείς, περίπου οι μισοί (909, 52%) υποβλήθηκαν σε θεραπεία

για 6 έτη ή περισσότερο. Οι 501 ασθενείς έλαβαν από την αρχή φουμαρικό διμεθυλεστέρα 240 mg δύο φορές ημερησίως και στις 3 μελέτες και οι 249 ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως εικονικό φάρμακο στις μελέτες DEFINE και CONFIRM έλαβαν 240 mg δύο φορές ημερησίως στη μελέτη ENDORSE. Οι ασθενείς που λάμβαναν συνεχόμενα θεραπεία δύο φορές ημερησίως υποβλήθηκαν σε θεραπεία για έως και 12 έτη.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης ENDORSE περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστέρα 240 mg δύο φορές ημερησίως δεν εμφάνισαν υποτροπή. Για τους ασθενείς που έλαβαν συνεχώς δόση δύο φορές ημερησίως και στις 3 μελέτες, το προσαρμοσμένο ARR ήταν 0,187 (95% CI: 0,156, 0,224) στις μελέτες DEFINE και CONFIRM και 0,141 (95% CI: 0,119, 0,167) στη μελέτη ENDORSE. Για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως εικονικό φάρμακο, το προσαρμοσμένο ARR μειώθηκε από 0,330 (95% CI: 0,266, 0,408) στις μελέτες DEFINE και CONFIRM σε 0,149 (95% CI: 0,116, 0,190) στη μελέτη ENDORSE.

Στη μελέτη ENDORSE, η πλειονότητα των ασθενών (> 75%) δεν εμφάνισαν επιβεβαιωμένη επιδείνωση της αναπηρίας (ορισμένη ως εμμένουσα επιδείνωση αναπηρίας 6 μηνών). Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα από τις τρεις μελέτες κατέδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστέρα είχαν σταθερά και χαμηλά ποσοστά επιβεβαιωμένης επιδείνωσης της αναπηρίας, με ελαφριά αύξηση στις μέσες βαθμολογίες EDSS στην ENDORSE. Οι αξιολογήσεις MRI (έως το έτος 6, συμπεριλαμβανομένων 752 ασθενών που είχαν προηγουμένως συμπεριληφθεί στην κούρτη MRI των μελετών DEFINE και CONFIRM) κατέδειξαν ότι η πλειονότητα των ασθενών (περίπου 90%) δεν είχαν Gd προσλαμβάνουσες βλάβες. Στο διάστημα των 6 ετών, ο ετήσιος προσαρμοσμένος αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων βλαβών T2 και νέων βλαβών T1 παρέμεινε χαμηλός.

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου:

Στις Μελέτες DEFINE και CONFIRM, παρατηρήθηκε σταθερή επίδραση της θεραπείας στις υποτροπές, ενώ η επίδραση στην επιδείνωση της αναπηρίας που παραμένει για 3 μήνες δεν τεκμηριώθηκε σαφώς. Λόγω του σχεδιασμού των μελετών, η υψηλή δραστηριότητα της νόσου ορίστηκε ως εξής:

- Ασθενείς με 2 ή περισσότερες υποτροπές σε ένα έτος και με μία ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες, σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (n=42 στη μελέτη DEFINE, n=51 στη μελέτη CONFIRM) ή
- Ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσίασαν ανταπόκριση σε έναν πλήρη και επαρκή κύκλο θεραπείας (τουλάχιστον ένα έτος θεραπείας) με ιντερφερόνη βήτα, παρουσίασαν τουλάχιστον 1 υποτροπή το προηγούμενο έτος ενόσω λάμβαναν θεραπεία και είχαν τουλάχιστον 9 υπέρπυκνες βλάβες T2 στη μαγνητική τομογραφία κρανίου ή τουλάχιστον 1 Gd προσλαμβάνουσα βλάβη ή οι ασθενείς είχαν αμετάβλητο ή αυξημένο ποσοστό υποτροπών στο προηγούμενο έτος, σε σύγκριση με τα προηγούμενα 2 έτη (n=177 στη μελέτη DEFINE, n=141 στη μελέτη CONFIRM).

Κλινικές μελέτες με το Vumerity

Η γαστρεντερική ανοχή της φουμαρικής διροξιμέλης αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3 (EVOLVE-MS-2) σε 504 ενήλικες ασθενείς με RRMS. Η μελέτη περιελάμβανε μια περίοδο διπλά τυφλής θεραπείας 5 εβδομάδων με δύο σκέλη θεραπείας. Οι ασθενείς, μετά από περίοδο τιτλοποίησης 1 εβδομάδας, τυχαιοποιήθηκαν (1:1) στη λήψη φουμαρικής διροξιμέλης 462 mg δύο φορές ημερησίως (n=253) ή φουμαρικού διμεθυλεστέρα 240 mg δύο φορές ημερησίως (n=251). Οι ασθενείς είχαν τα παρακάτω διάμεσα αρχικά χαρακτηριστικά: ηλικία 44 έτη, διάρκεια νόσου 6,0 έτη και βαθμολογία κλίμακας EDSS 2,5. Σε αυτή τη μελέτη, διερευνήθηκε η γαστρεντερική ανοχή με τη χρήση της Ατομικής Κλίμακας Γαστρεντερικών Συμπτωμάτων και Αντίκτυπου (IGISIS), η οποία αξιολόγησε την επίπτωση, την ένταση, την έναρξη, τη διάρκεια και τον λειτουργικό αντίκτυπο πέντε ατομικών γαστρεντερικών συμπτωμάτων: ναυτία, έμετος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας και διάρροια.

Οι συνολικές γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε 34,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρική διροξιμέλη και σε 49,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με

φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Οι διακοπές της θεραπείας ήταν συνολικά 1,6% και 6,0%, για τη φουμαρική διροξιμέλη και τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, αντίστοιχα. Οι διακοπές για λόγους γαστρεντερικής ανοχής ήταν 0,8% και 4,8%, για τη φουμαρική διροξιμέλη και τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, αντίστοιχα. Οι εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες $\geq 5\%$ για τη φουμαρική διροξιμέλη και τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, αντίστοιχα, ήταν διάρροια (15,4% και 22,3%), ναυτία (14,6% και 20,7%), άλγος άνω κοιλιακής χώρας (6,7% και 15,5%), κοιλιακό άλγος (6,3% και 9,6%), άλγος κάτω κοιλιακής χώρας (5,9% και 6,8%) και έμετος (3,6% και 8,8%).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του Vumerity σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Vumerity σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η από του στόματος χορηγούμενη φουμαρική διροξιμέλη υφίσταται ταχεία προσυστηματική υδρόλυση από τις εστεράσες και μετατρέπεται κυρίως στον ενεργό μεταβολίτη της, τον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα, και τον βασικό ανενεργό μεταβολίτη HES. Η φουμαρική διροξιμέλη δεν είναι ποσοτικά προσδιορίσιμη στο πλάσμα μετά από την από του στόματος χορήγηση. Επομένως, όλες οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις που σχετίζονται με τη φουμαρική διροξιμέλη πραγματοποιήθηκαν με τις συγκεντρώσεις του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα στο πλάσμα. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα ελήφθησαν από 10 κλινικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές, 2 μελέτες σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και αναλύσεις ΦΚ πληθυσμού. Η φαρμακοκινητική αξιολόγηση κατέδειξε ότι η έκθεση του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα μετά από την από του στόματος χορήγηση 462 mg φουμαρικής διροξιμέλης και 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε ενήλικες είναι βιοϊσοδύναμη. Συνεπώς, η φουμαρική διροξιμέλη αναμένεται να παρέχει παρόμοιο συνολικό προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα.

Απορρόφηση

Ο διάμεσος T_{max} του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα είναι 2,5 έως 3 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) και η συνολική έκθεση (AUC) αυξήθηκαν αναλογικά σε σχέση με τη δόση, στο εύρος δόσεων που μελετήθηκε (49 mg έως 980 mg). Μετά από χορήγηση φουμαρικής διροξιμέλης 462 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση στη μελέτη EVOLVE-MS-1, η μέση C_{max} του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα ήταν 2,11 mg/l. Η μέση AUC_{last} μετά από μια πρωινή δόση ήταν 4,15 mg.h/l. Η μέση ημερήσια AUC σταθερής κατάστασης (AUC_{ss}) του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα εκτιμήθηκε σε 8,32 mg.h/l στους ασθενείς με ΠΣ.

Η λήψη της φουμαρικής διροξιμέλης μαζί με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και θερμίδες δεν επηρέασε την AUC του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα, αλλά είχε ως αποτέλεσμα μείωση περίπου 44% στη C_{max} συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας. Η C_{max} του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα μαζί με γεύματα με χαμηλή και μέτρια περιεκτικότητα σε λιπαρά μειώθηκε κατά περίπου 12% και 25%, αντίστοιχα.

Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα. Συνεπώς, το Vumerity μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (V_d) για τον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα είναι από 72 l έως 83 l σε υγιή άτομα μετά τη χορήγηση φουμαρικής διροξιμέλης. Η δέσμευση του φουμαρικού

μονομεθυλεστέρα από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν κάτω του 25% και μη εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση.

Βιομετασχηματισμός

Στους ανθρώπους, η φουμαρική διροξιμέλη μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες, οι οποίες είναι πανταχού παρούσες στο γαστρεντερικό σωλήνα, το αίμα και τους ιστούς, προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία. Ο μεταβολισμός της φουμαρικής διροξιμέλης από εστεράσες παράγει κυρίως τόσο φουμαρικό μονομεθυλεστέρα, τον ενεργό μεταβολίτη, όσο και HES, έναν ανενεργό μεταβολίτη.

Ο περαιτέρω μεταβολισμός του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα συντελείται μέσω εστερασών, ακολουθούμενος από τον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA), χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Οι μεταβολίτες του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα που προκύπτουν στο πλάσμα είναι φουμαρικό και κιτρικό οξύ, καθώς και γλυκόζη.

Αποβολή

Ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας αποβάλλεται κυρίως ως διοξείδιο του άνθρακα στον εκπνεόμενο αέρα, με ιχνοποσότητες μόνο να ανακτώνται στα ούρα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα είναι περίπου 1 ώρα, ενώ δεν υπάρχει συσσώρευση στις εκθέσεις φουμαρικού μονομεθυλεστέρα στο πλάσμα με πολλαπλές δόσεις φουμαρικής διροξιμέλης. Σε μια μελέτη με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η εκπνοή CO_2 προσδιορίστηκε ως η κύρια οδός αποβολής, η οποία αντιστοιχεί σε περίπου 60% της δόσης. Η αποβολή από τους νεφρούς και τα κόπρανα αποτελούν δευτερεύουσες οδούς αποβολής, οι οποίες αντιστοιχούν στο 15,5% και 0,9% της δόσης, αντίστοιχα.

Το HES αποβάλλεται από το πλάσμα με $t_{1/2}$ από 10,7 ώρες έως 14,8 ώρες. Το HES αποβάλλεται κυρίως στα ούρα.

Γραμμικότητα

Η έκθεση στον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα αυξάνεται σχεδόν αναλογικά της δόσης σε εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις, στο εύρος δόσεων από 49 mg έως 980 mg που μελετήθηκε.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Το σωματικό βάρος αποτελεί την κύρια συμμεταβλητή με τις C_{max} και AUC καμπύλες έκθεσης στον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα να αυξάνονται για τους συμμετέχοντες με χαμηλότερο σωματικό βάρος μετά τη χορήγηση φουμαρικής διροξιμέλης. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στους δείκτες μέτρησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες. Συνεπώς, δεν απαιτούνται προσαρμογές τις δόσης βάσει του σωματικού βάρους.

Το φύλο και η ηλικία δεν είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση στις C_{max} και AUC της φουμαρικής διροξιμέλης. Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς ηλικίας 65 και άνω δεν έχει μελετηθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα μετά τη χορήγηση φουμαρικής διροξιμέλης δεν έχει μελετηθεί. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα μετά τη χορήγηση φουμαρικής διροξιμέλης συσχετίζονται με το σωματικό βάρος. Συνεπώς, αναμένεται ότι η ίδια δόση οδηγεί σε υψηλότερη έκθεση σε παιδιατρικούς ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος συγκριτικά με τους ενήλικες. Το φαρμακοκινητικό προφίλ των 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα δύο φορές την ημέρα αξιολογήθηκε σε μια μικρή, ανοικτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με RRMS ηλικίας 13 έως 17 ετών (n=21). Η φαρμακοκινητική του

φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε αυτούς τους εφήβους ασθενείς ήταν παρόμοια με αυτή που είχε ήδη παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς.

Φυλή και εθνικότητα

Η φυλή και η εθνικότητα δεν έχουν καμία επίδραση στο φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα ή του HES μετά τη χορήγηση φουμαρικής διροξιμέλης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη για τη διερεύνηση της επίδρασης της νεφρικής δυσλειτουργίας στο φαρμακοκινητικό προφίλ της φουμαρικής διροξιμέλης, οι συμμετέχοντες με ήπια (eGFR 60-89 ml/min/1,73 cm³), μέτρια (eGFR 30-59 ml/min/1,73 cm³) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR <30 ml/min/1,73 cm³) δεν εμφάνισαν κλινικά σχετικές αλλαγές στην έκθεση του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα. Ωστόσο, η έκθεση του HES αυξήθηκε κατά 1,3, 1,8 και 2,7 φορές με την ήπια, τη μέτρια και τη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη μακροχρόνια χρήση της φουμαρικής διροξιμέλης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς η φουμαρική διροξιμέλη και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας μεταβολίζονται από εστεράσες, χωρίς την συμμετοχή του συστήματος του CYP450, δεν πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογία

Η νεφρική τοξικότητα σε αρουραίους και πιθήκους περιελάμβανε εκφύλιση/νέκρωση με αναγέννηση, υπερτροφία των σωληναρίων ή/και διάμεση ίνωση, αυξημένο βάρος νεφρών και αλλαγές στις παραμέτρους κλινικής παθολογίας (όγκος ούρων, ειδικό βάρος και βιοδείκτες νεφρικής βλάβης). Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας, ανεπιθύμητα νεφρικά ευρήματα εμφανίστηκαν με έκθεση σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα που ισούτο με την AUC στη μέγιστη συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση (MRHD) φουμαρικής διροξιμέλης.

Η γαστρεντερική τοξικότητα σε ποντίκια και αρουραίους συνίστατο σε υπερπλασία των βλεννογόνων και υπερκεράτωση στο μη αδενικό τμήμα εισόδου του στομάχου (προστόμαχος) και στο δωδεκαδάκτυλο. Σε πιθήκους, η χαμηλή γαστρεντερική ανεκτικότητα χαρακτηριζόταν από δοσοεξαρτώμενη έμεση/έμετο, ερεθισμό του στομάχου, αιμορραγία και φλεγμονή, καθώς και διάρροια. Αυτά τα ευρήματα εμφανίστηκαν με έκθεση σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα που ήταν τουλάχιστον 2× της AUC στην MRHD φουμαρικής διροξιμέλης.

Στη μελέτη τοξικότητας 91 ημερών, παρατηρήθηκε καρδιακή φλεγμονή και νέκρωση σε τρεις αρσενικούς αρουραίους με έκθεση σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα που ήταν 4× της AUC στην MRHD φουμαρικής διροξιμέλης. Αυτά τα καρδιακά ευρήματα ανιχνεύθηκαν επίσης σε άλλες μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους, συμπεριλαμβανομένων μαρτύρων χωρίς θεραπεία, αλλά όχι σε πιθήκους. Συνεπώς, αυτές οι καρδιακές φλεγμονές, είναι πιθανό να αντιπροσωπεύουν την επιδείνωση συνήθων προϋπαρχουσών βλαβών σε αρουραίους, χωρίς να υπάρχει συσχέτιση με τους ανθρώπους.

Στη μελέτη τοξικότητας 91 ημερών σε πιθήκους, παρατηρήθηκε μερικώς αναστρέψιμη επιφυσική δυσπλασία του εγγύς και του περιφερικού άκρου του μηριαίου οστού και της εγγύς κνήμης με έκθεση σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα που ήταν 15× της AUC στην MRHD φουμαρικής διροξιμέλης. Η οστική τοξικότητα ενδέχεται να σχετίζεται με την προεφηβική ηλικία των πιθήκων, διότι η οστική ανάπτυξη επηρεάστηκε επίσης στους νεαρούς αρουραίους (βλ. παρακάτω), αλλά δεν επηρεάστηκε σε χαμηλότερες δόσεις στη χρόνια μελέτη σε πιθήκους ή σε ώριμους ενήλικους αρουραίους. Τα ευρήματα για τα οστά είναι περιορισμένης συνάφειας για ενήλικους ασθενείς στη θεραπευτική δόση.

Η τοξικότητα στους όρχεις συνίστατο σε ελάχιστη εκφύλιση του βλαστικού επιθηλίου, αυξημένη επίπτωση τεράστιων σπερματοειδών, ελαφρά μείωση των σπερματοειδών στο σωληνοειδές επιθήλιο και μείωση του βάρους των όρχεων, τα οποία παρατηρήθηκαν σε άγριου τύπου τοκετομάδες ποντικών *rasH2*. Αυτά τα ευρήματα εμφανίστηκαν σε έκθεση φουμαρικού μονομεθυλεστέρα η οποία ήταν 15× της AUC στην MRHD φουμαρικής διροξιμέλης, το οποίο υποδεικνύει περιορισμένη συσχέτιση με τους ανθρώπους στη θεραπευτική δόση.

Γονοτοξικότητα

In vitro και *in vivo* μελέτες με τη φουμαρική διροξιμέλη δεν παρείχαν στοιχεία κλινικά σχετικής πιθανότητας γονοτοξικότητας.

Καρκινογένεση

Η φουμαρική διροξιμέλη μελετήθηκε σε μια διαγονιδιακή βιοδοκιμασία σε διαγονιδιακά ποντίκια *rasH2* και σε μια βιοδοκιμασία 2 ετών σε αρουραίους. Η φουμαρική διροξιμέλη δεν ήταν καρκινογόνα σε διαγονιδιακά ποντίκια και σε θηλυκούς αρουραίους, αλλά αύξησε την επίπτωση αδενωμάτων κυττάρων Leydig των όρχεων στα 150 mg/kg/ημέρα στους αρσενικούς αρουραίους (η έκθεση στον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα ήταν περίπου 2× υψηλότερη από την AUC στην MRHD). Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον κίνδυνο στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Η φουμαρική διροξιμέλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών αρουραίων με έκθεση σε φουμαρικό μονομεθυλεστέρα που ήταν περίπου 7× της AUC στην MRHD της φουμαρικής διροξιμέλης.

Σε αρουραίους που έλαβαν φουμαρική διροξιμέλη από του στόματος κατά την περίοδο της οργανογένεσης σε δόσεις 40, 100 και 400 mg/kg/ημέρα, στην τοξική για τη μητέρα δόση φουμαρικής διροξιμέλης 400 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε χαμηλότερο εμβρυικό σωματικό βάρος και μεταβολές της σκελετικής οστεοποίησης. Η έκθεση στο NOAEL ήταν περίπου 2× της AUC του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα στην MRHD της φουμαρικής διροξιμέλης.

Σε κουνέλια που έλαβαν φουμαρική διροξιμέλη από του στόματος κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης σε δόσεις 50, 150 και 350 mg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις σκελετικές δυσπλασίες (ανωμαλία σπονδυλικών σωμάτων, σοβαρή απουσία ευθυγράμμισης των στερνιδίων και ανωμαλία σπονδύλων με συνδεδεμένη ανωμαλία πλευρών) στα ≥ 150 mg/kg/ημέρα. Στα 350 mg/kg/ημέρα, εμφανίστηκαν επίσης αυξήσεις στις σκελετικές μεταβολές, αποβολές, υψηλότερη απώλεια μετά την εμφύτευση και αντίστοιχες μειώσεις της εμβρυικής βιωσιμότητας, πιθανώς συνδεδεμένες με τοξικότητα στη μητέρα. Η έκθεση στο NOAEL ήταν περίπου 2× της AUC του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα στην MRHD της φουμαρικής διροξιμέλης. Η συσχέτιση των σκελετικών δυσπλασιών για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή επί του παρόντος.

Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, σε εγκύους αρουραίους που έλαβαν φουμαρική διροξιμέλη σε από του στόματος δόσεις των 40, 100 ή 400 mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της κύησης έως τον τοκετό και τη γαλουχία, παρατηρήθηκε μειωμένο σωματικό βάρος/μειωμένες αυξήσεις σωματικού βάρους και μειωμένη κατανάλωση τροφής της μητέρας, τα οποία συσχετίστηκαν με μειωμένο βάρος γέννησης και μειωμένο σωματικό βάρος/μειωμένες αυξήσεις σωματικού βάρους νεογνών. Η έκθεση στο NOAEL ήταν περίπου 3× της AUC του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα στη MRHD της φουμαρικής διροξιμέλης.

Τοξικότητα σε νεαρά ζώα

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρούς αρουραίους, η φουμαρική διροξιμέλη χορηγήθηκε από του στόματος από τη μεταγεννητική ημέρα (PND) 25 έως την PND 63, διάστημα που ισοδυναμεί για τον άνθρωπο από την ηλικία περίπου 2-3 ετών έως την εφηβεία. Επιπλέον των τοξικοτήτων των οργάνων-

στόχων των νεφρών και του μη αδενικού τμήματος εισόδου του στομάχου, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στα οστά, συμπεριλαμβανομένου μειωμένου μεγέθους μηριαίου, μείωση μάζας και πυκνότητας και μεταβολές στη γεωμετρία των οστών. Η σχέση των επιδράσεων στα οστά με το χαμηλότερο σωματικό βάρος είναι πιθανή, ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί η εμπλοκή μιας άμεσης επίδρασης. Η έκθεση στο NOAEL ήταν περίπου 1,4x της AUC του φουμαρικού μονομεθυλεστερά στην MRHD της φουμαρικής διροξιμέλης για τους ενήλικους ασθενείς. Τα οστικά ευρήματα σχετίζονται σε περιορισμένο βαθμό με τους ενήλικους ασθενείς. Η συσχέτιση για τους παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-ακρυλικού αιθυλεστερά (1:1) τύπου A
Κροσποβιδόνη τύπου A

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου
Κιτρικός τριαιθυλεστεράς
Τάλκης
Μαγνήσιο στεατικό

Περίβλημα καψακίου

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Κάλιο χλωριούχο
Καρραγενάνη

Εκτύπωση καψακίου (μαύρο μελάνι)

Κόμμεα λάκκας

Καλίου υδροξείδιο
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

32 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη HDPE με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αποξηραντικό γέλης οξειδίου του πυριτίου.

Μέγεθος συσκευασίας:

Συσκευασίες των 120 (1 φιάλη) ή των 360 (3 φιάλες) γαστροανθεκτικών σκληρών καπακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1585/001

EU/1/21/1585/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Νοεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Alkermes Pharma Ireland Limited
Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4
Ιρλανδία
D04 C5Y6

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vumerity 231 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
φουμαρική διροξιμέλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 231 mg φουμαρικής διροξιμέλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

120 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
360 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια (3x120)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην θρυμματίζετε ή μασάτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1585/001 120 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
EU/1/21/1585/002 360 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vumerity

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Διδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vumerity 231 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
φουμαρική διροξιμέλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 231 mg φουμαρικής διροξιμέλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

120 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην θρυμματίζετε ή μασάτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1585/001 120 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια
EU/1/21/1585/002 360 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Vumerity 231 mg γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια φουμαρική διροξιμέλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Vumerity και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vumerity
3. Πώς να πάρετε το Vumerity
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Vumerity
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vumerity και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Vumerity

Το Vumerity περιέχει τη δραστική ουσία φουμαρική διροξιμέλη.

Ποια είναι η χρήση του Vumerity

Το Vumerity χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ) σε ενήλικες ασθενείς. Η ΠΣ είναι μια μακροχρόνια πάθηση κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα (η φυσική άμυνα του οργανισμού) δυσλειτουργεί και επιτίθεται σε μέρη του κεντρικού νευρικού συστήματος (τον εγκέφαλο, τον νωτιαίο μυελό και το οπτικό νεύρο του ματιού), προκαλώντας φλεγμονή, η οποία προκαλεί βλάβη στα νεύρα και στη μόνωση που τα περιβάλλει. Η υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια (υποτροπές) στο νευρικό σύστημα. Τα συμπτώματα διαφέρουν μεταξύ των ασθενών, αλλά συνήθως περιλαμβάνουν δυσκολίες στη βάδιση, αίσθημα αστάθειας και οπτικές δυσκολίες (π.χ. θαμπή ή διπλή όραση). Αυτά τα συμπτώματα ενδέχεται να εξαφανιστούν πλήρως όταν περάσει η υποτροπή, αλλά ορισμένα προβλήματα ενδέχεται να παραμείνουν.

Πως δρα το Vumerity

Το φάρμακο πιστεύεται ότι δρα ενισχύοντας τη δράση μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται «Nrf2», η οποία ρυθμίζει ορισμένα γονίδια που παράγουν τα «αντιοξειδωτικά» που συμμετέχουν στην προστασία των κυττάρων από βλάβη. Αυτό βοηθά στον έλεγχο της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος και στη μείωση της βλάβης στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vumerity

Μην πάρετε το Vumerity

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φουμαρική διροξιμέλη, σε συναφείς ουσίες (ονομάζονται φουμαρικά ή εστέρες του φουμαρικού οξέος) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν υπάρχει υποψία ότι πάσχετε από μια σπάνια εγκεφαλική λοίμωξη που λέγεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) ή εάν έχει επιβεβαιωθεί PML.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Vumerity μπορεί να επηρεάσει τον **αριθμό των λευκοκυττάρων** σας, τους **νεφρούς** και το **ήπαρ** σας. Προτού ξεκινήσετε να παίρνετε Vumerity, ο γιατρός σας θα σας κάνει μια εξέταση αίματος για να μετρήσει τα λευκοκύτταρά σας και θα ελέγξει εάν λειτουργούν καλά οι νεφροί και το ήπαρ σας. Ο γιατρός σας θα σας κάνει περιοδικά αυτές τις εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν τα λευκοκύτταρά σας μειωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο πρόσθετων εξετάσεων ή διακοπής τη θεραπεία σας.

Εάν πιστεύετε ότι η ΠΣ από την οποία πάσχετε επιδεινώνεται (π.χ. αδυναμία ή αλλαγές στην όραση) ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε νέα συμπτώματα, απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας, επειδή αυτά μπορεί να είναι τα συμπτώματα μιας σπάνιας εγκεφαλικής λοίμωξης που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Η PML είναι μια σοβαρή πάθηση που μπορεί να επιφέρει σοβαρή αναπηρία ή θάνατο. Διαβάστε τις πληροφορίες της ενότητας «PML και χαμηλότερος αριθμός λεμφοκυττάρων» στην παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Vumerity εάν έχετε:

- σοβαρή **λοίμωξη** (όπως πνευμονία)
- σοβαρή **νεφρική** νόσο
- σοβαρή **ηπατική** νόσο
- νόσο του **στομάχου** ή του **εντέρου**

Η ερυθρίαση (κοκκίνισμα στο πρόσωπο και στο σώμα) είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια. Η σοβαρή ερυθρίαση με επιπλέον συμπτώματα μπορεί να είναι ένδειξη σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης και έχει παρατηρηθεί σε έναν μικρό αριθμό ασθενών. Βλ. «Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις» στην παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν η ερυθρίαση σας προκαλεί προβλήματα, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να έχει τη δυνατότητα να σας δώσει κάποιο φάρμακο για την αντιμετώπισή της.

Το Vumerity μπορεί να προκαλέσει μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση, γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας. Πρέπει να γνωρίζετε όλα τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα, τα οποία πρέπει να έχετε υπόψη κατά τη λήψη του Vumerity. Διαβάστε τις πληροφορίες σχετικά με τις «Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις» στην παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών.

Μπορεί να εκδηλωθεί έρπητς ζωστήρας με τη θεραπεία με Vumerity. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχουν προκύψει σοβαρές επιπλοκές. **Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας** αμέσως, εάν υποπτεύεστε ότι έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα έρπητα ζωστήρα. Αυτά αναφέρονται στην παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών.

Έχει αναφερθεί μια σπάνια αλλά σοβαρή νεφρική διαταραχή (σύνδρομο Fanconi) με τη χρήση ενός φαρμάκου που περιέχει συναφείς δραστικές ουσίες (φουμαρικός διμεθυλεστέρας, σε συνδυασμό με άλλους εστέρες του φουμαρικού οξέος). Εάν παρατηρήσετε ότι αποβάλλετε μεγαλύτερη ποσότητα ούρων, διψάτε περισσότερο και πίνετε περισσότερα υγρά από ό,τι συνήθως ή εάν αισθάνεστε τους μύς σας πιο αδύναμους, εάν σπάσετε κάποιο οστό ή απλά πονάτε, απευθυνθείτε στον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό, ώστε να διερευνηθούν περαιτέρω αυτά τα συμπτώματα.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους καθώς υπάρχει περιορισμένη εμπειρία και γνώση του κατά πόσο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό το Vumerity σε αυτόν τον πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και Vumerity

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ειδικά:

- φάρμακα που περιέχουν **εστέρες φουμαρικού οξέος** (φουμαρικά)
 - **φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας** συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας, των ανοσοκατασταλτικών ή άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΠΣ
 - **φάρμακα που επηρεάζουν τους νεφρούς, συμπεριλαμβανομένων** ορισμένων **αντιβιοτικών** (όπως οι *αμινογλυκοσίδες* που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων), «**δισκίων διούρησης**» (*διουρητικά*), **ορισμένων τύπων παυσίπων** (όπως *ιβουπροφαίνη* και άλλα παρόμοια αντιφλεγμονώδη, καθώς και φάρμακα που έχουν αγοραστεί χωρίς ιατρική συνταγή) και φαρμάκων που περιέχουν **λίθιο**
 - Η λήψη του Vumerity με ορισμένους τύπους εμβολίων (*εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς*) ενδέχεται να σας προκαλέσει λοίμωξη και, συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί σχετικά με το εάν θα πρέπει να χορηγηθούν άλλοι τύποι εμβολίων (*μη ζώντα εμβόλια*).

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος μη χρησιμοποιήσετε το Vumerity προτού το συζητήσετε με τον γιατρό σας. Αυτό συμβαίνει γιατί το Vumerity θα μπορούσε να βλάψει το αγέννητο παιδί σας. Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φουμαρική διροξιμέλη ή οι μεταβολίτες της περνούν στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα πρέπει να διακόψετε το θηλασμό ή τη χρήση του Vumerity. Αυτή η απόφαση περιλαμβάνει τη στάθμιση του οφέλους του θηλασμού για το παιδί σας και του οφέλους της θεραπείας για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Vumerity δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Vumerity

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 231 mg (ένα καψάκιο) δύο φορές την ημέρα. Να παίρνετε αυτή τη δόση έναρξης για τις πρώτες 7 ημέρες και, κατόπιν, να παίρνετε τη δόση συντήρησης.

Δόση συντήρησης

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 462 mg (δύο καψάκια) δύο φορές την ημέρα.

Το Vumerity προορίζεται για χρήση από του στόματος.

Καταπίνετε κάθε καψάκιο ολόκληρο, με λίγο νερό. Μην θρυμματίζετε ή μασάτε ή διασκορπίζετε τα περιεχόμενα του καψακίου πάνω στην τροφή, καθώς ενδέχεται να αυξηθούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μπορείτε να παίρνετε το Vumerity με ένα γεύμα ή με άδειο στομάχι. Εάν έχετε ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ερυθρίαση ή στομαχικά προβλήματα, η λήψη του μαζί με τροφή μπορεί να μειώσει αυτά τα συμπτώματα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Vumerity από την κανονική

Εάν πάρετε πάρα πολλά καψάκια, **απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας**. Ενδέχεται να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με εκείνες που περιγράφονται παρακάτω, στην παράγραφο 4.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Vumerity

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν απομένουν ακόμη τουλάχιστον 4 ώρες έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας, μπορείτε να πάρετε τη δόση που ξεχάσατε. Διαφορετικά, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας στην κανονική ώρα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

PML και χαμηλότερος αριθμός λεμφοκυττάρων

Η συχνότητα της PML δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα (μη γνωστή).

Το Vumerity μπορεί να μειώσει τον αριθμό λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκοκυττάρου). Εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου μιας σπάνιας λοίμωξης του εγκεφάλου που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Η PML μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο. Η PML εμφανίστηκε μετά από 1 έως 5 έτη θεραπείας με το συναφές φάρμακο, φουμαρικό διμεθυλεστέρα, οπότε ο γιατρός σας θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθεί τα λευκά σας αιμοσφαίρια καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σας, ενώ και εσείς θα πρέπει να παρακολουθείτε τυχόν δυνητικά συμπτώματα

της PML, όπως περιγράφεται παρακάτω. Ο κίνδυνος της PML ενδέχεται να είναι υψηλότερος εάν είχατε λάβει στο παρελθόν κάποιο φάρμακο που καταστέλλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα.

Τα συμπτώματα της PML μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά της υποτροπής της πολλαπλής σκλήρυνσης. Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται νέα αδυναμία ή επιδείνωση της αδυναμίας στη μία πλευρά του σώματος, αδεξιότητα, αλλαγές στην όραση, τη σκέψη ή τη μνήμη, ή σύγχυση ή αλλαγές της προσωπικότητας, ή δυσκολίες στην ομιλία και την επικοινωνία που διαρκούν για περισσότερες από αρκετές ημέρες.

Επομένως, εάν πιστεύετε ότι η ΠΣ από την οποία πάσχετε επιδεινώνεται ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε νέα συμπτώματα ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Vumerity, είναι πολύ σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό. Επίσης, μιλήστε με τον σύντροφο ή τους φροντιστές σας και ενημερώστε τους σχετικά με τη θεραπεία σας. Μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα που δεν παρατηρείτε οι ίδιοι.

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα**

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις

Η συχνότητα των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα (μη γνωστές).

Η ερυθρίαση είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια. Ωστόσο, σε περίπτωση που η ερυθρίαση συνοδεύεται από ερυθρό εξάνθημα ή κνίδωση **και** παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

- πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή τη γλώσσα (*αγγειοοίδημα*)
- συριγμό, δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια (*δύσπνοια, υποξία*)
- ζάλη ή απώλεια συνείδησης (*υπόταση*)

τότε αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση (*αναφυλαξία*)

→ **Διακόψτε τη λήψη του Vumerity και καλέστε αμέσως έναν γιατρό**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- κοκκίνισμα στο πρόσωπο ή στο σώμα, αίσθημα θερμότητας, ζέστης, καψίματος ή φαγούρας (*ερυθρίαση*)
- χαλαρά κόπρανα (*διάρροια*)
- αίσθημα αδιαθεσίας (*ναυτία*)
- στομαχικός πόνος ή στομαχικές κράμπες

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ενδέχεται να παρουσιαστούν στις εξετάσεις αίματος ή ούρων

- ουσίες που ονομάζονται κετόνες, οι οποίες παράγονται φυσιολογικά από τον οργανισμό, εμφανίζονται πολύ συχνά στις εξετάσεις ούρων κατά τη λήψη του Vumerity.
- χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων (*λεμφοπενία, λευκοπενία*) στο αίμα. Ο μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων θα μπορούσε να σημαίνει ότι ο οργανισμός σας είναι λιγότερο ικανός να αντιμετωπίσει μια λοίμωξη. Εάν έχετε μια σοβαρή λοίμωξη (όπως πνευμονία), ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας. Μην μειώσετε τη δόση σας, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- φλεγμονή του εσωτερικού τοιχώματος του εντέρου (*γαστρεντερίτιδα*)
- αδιαθεσία (*εμετός*)
- δυσπεψία
- φλεγμονή του εσωτερικού τοιχώματος του στομάχου (*γαστρίτιδα*)
- προβλήματα του πεπτικού συστήματος (*γαστρεντερική διαταραχή*)
- αίσθημα καψίματος
- εξάψεις, αίσθημα θερμότητας
- φαγούρα στο δέρμα (*κνησμός*)
- εξάνθημα
- ροζ ή κόκκινες κηλίδες στο δέρμα (*ερύθημα*)
- τριχόπτωση (*αλωπεκία*)

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες ενδέχεται να παρουσιαστούν στις εξετάσεις αίματος ή ούρων

- πρωτεΐνες (*λευκωματίνη*) στα ούρα (*πρωτεϊνουρία*)
- αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (*ALT, AST*) στο αίμα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- αλλεργικές αντιδράσεις (*υπερευαισθησία*)
- μείωση των αιμοπεταλίων

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- ηπατική βλάβη λόγω του φαρμάκου και αύξηση στα επίπεδα ηπατικών ενζύμων που μετρώνται στις εξετάσεις αίματος (*ALT ή AST σε συνδυασμό με χολερυθρίνη*)
- έρπης ζωστήρας με συμπτώματα όπως φουσκάλες, κάψιμο, φαγούρα ή πόνος στο δέρμα, συνήθως στη μία πλευρά του πάνω μέρους του σώματος ή στο πρόσωπο, και με άλλα συμπτώματα, όπως πυρετός και αδυναμία στα πρώτα στάδια της λοίμωξης, ακολουθούμενα από μούδιασμα, φαγούρα ή κόκκινες κηλίδες με έντονο πόνο.
- ρινική καταρροή (*ρινόρροια*)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Vumerity

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά το «EXP».

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vumerity

Η **δραστική ουσία** είναι η φουμαρική διροξιμέλη.

Κάθε καψάκιο περιέχει 231 mg φουμαρικής διροξιμέλης.

Τα άλλα συστατικά είναι: Περιεχόμενο καψακίου: συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος-ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1) τύπου A, κροσποβιδόνη τύπου A, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, κιτρικός τριαιθυλεστέρας, τάλκης, μαγνήσιο στεατικό. Περιβλήμα καψακίου: υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), κάλιο χλωριούχο, καρραγενάνη. Εκτύπωση καψακίου: σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), κόμμεα λάκκας, καλίου υδροξείδιο.

Εμφάνιση του Vumerity και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια Vumerity 231 mg είναι λευκά και έχουν τυπωμένη την ένδειξη «DRF 231 mg» με μαύρο μελάνι.

Το Vumerity διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 120 ή 360 (3×120) καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Alkermes Pharma Ireland Limited
Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4
Ιρλανδία
D04 C5Y6

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България
ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 5849901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.