

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vumerity 231 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje skrandyje neirioje kietojoje kapsulėje yra 231 mg diroksimelio fumarato (*diroximeli fumaras*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Skrandyje neiri kietoji kapsulė

Balta kapsulė, 0 dydžio (maždaug 18 mm ilgio), ant kurios juodu rašalu užrašyta „DRF 231 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vumerity skirtas suaugusiesiems, kurie serga recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze, gydyti (svarbi informacija apie populiacijas, kurioms veiksmingumas buvo nustatytas, pateikiama 5.1 skyriuje).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Pradinė dozė yra po 231 mg du kartus per parą. Po 7 dienų dozė didinama iki rekomenduojamos po 462 mg du kartus per parą skiriamos palaikomosios dozės (žr. 4.4 skyrių).

Laikiniai sumažinus dozę iki po 231 mg du kartus per parą, nepageidaujamos reakcijos, susijusios su odos paraudimu ir virškinimo trakto sutrikimais, gali pasireikšti rečiau. Per 1 mėnesį reikia vėl pradėti vartoti rekomenduojamą palaikomąją dozę po 462 mg du kartus per parą.

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

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Remiantis nekontroliuojamų tyrimų duomenimis, diroksimelio fumarato saugumo savybės ≥ 55 metų pacientams buvo panašios į < 55 metų pacientų. Atliekant klinikinius diroksimelio fumarato tyrimus dalyvavo ribotas 65 metų ir vyresnių pacientų skaičius, šis 65 metų ir vyresnių pacientų skaičius buvo nepakankamas, kad būtų galima nustatyti, ar jų organizmo atsakas yra kitoks nei jaunesnių pacientų (žr. 5.2 skyrių). Remiantis veikliosios medžiagos veikimo mechanizmu, teorinių priežasčių senyviems pacientams skirti kitokią dozę nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ilgalaikis diroksimelio fumarato saugumas netirtas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, diroksimelio fumarato poveikis netirtas.

Vaikų populiacija

Vumerity saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 10 iki 18 metų amžiaus dar neištirti.

Vumerity nėra skirtas jaunesniems nei 10 metų amžiaus vaikams recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės indikacijai.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Vumerity kapsulę reikia nuryti visą ir nepažeistą. Kapsulių negalima traiškyti ar kramtyti, turinio negalima barstyti ant maisto, nes enterinė kapsulės turinio plėvelė saugo žarnyną nuo sudirginimo.

Vumerity galima vartoti valgant arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems gali pasireikšti odos paraudimas ar nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos, vartojimas su maistu gali pagerinti toleravimą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba kitiems fumaro rūgšties esteriams (žr. 4.5 skyrių).

Įtarta arba patvirtinta progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Diroksimelio fumaratas ir dimetilfumaratas, pavartoti per burną, yra metabolizuojami į monometilfumaratą (žr. 5.2 skyrių). Tikėtina, kad su diroksimelio fumaratu susijusi rizika yra panaši į riziką, nustatytą vartojant dimetilfumaratą, netgi jei vartojant diroksimelio fumaratą buvo konkrečiai pastebėtos ne visos toliau išvardytos rizikos.

Kraujo ir laboratoriniai tyrimai

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

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

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

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

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

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

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

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT)

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

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

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

PDL atvejų pasireiškė vartojant dimetilfumaratą ir kitus vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra fumaratų, pacientams, kuriems buvo limfopenija (limfocitų skaičius mažesnis už apatinę normos ribą [ANR]). Atrodo, kad užsitęsusi vidutinio sunkumo arba sunki limfopenija didina PDL riziką vartojant dimetilfumaratą, tačiau rizikos negalima atmesti ir pacientams, kuriems yra lengva limfopenija.

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

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

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

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

PDL gali išsivystyti tik esant JCV infekcijai. Reikia atsižvelgti į tai, kad limfopenijos įtaka antikūnų prieš JCV tyrimo kraujo serume tikslumui dimetilfumaratu arba Vumerity gydytiems pacientams neištirta. Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad neigiamas antikūnų prieš JCV tyrimo rezultatas (esant normaliam limfocitų skaičiui) nereiškia, kad nėra paskesnės JCV infekcijos galimybės.

Jeigu pacientui išsivysto PDL, Vumerity vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Ankstesnis gydymas imunosupresiniais arba imunomoduliaciniais vaistiniais preparatais

Tyrimų, skirtų diroksimelio fumarato veiksmingumui ir saugumui įvertinti, kai pacientams buvo keičiamas gydymas iš kitų ligą modifikuojančių vaistinių preparatų, neatlikta. Yra galima ankstesnio gydymo imunosupresiniais vaistiniais preparatais įtaka PDL vystymuisi.

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

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

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

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ilgalaikis diroksimelio fumarato saugumas neištirtas. Todėl, jeigu numatoma gydyti šiuos pacientus, reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, diroksimelio fumarato poveikis neištirtas. Todėl, jeigu numatoma gydyti šiuos pacientus, reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sunkios formos aktyvi virškinimo trakto liga

Diroksimelio fumarato poveikis nebuvo tirtas pacientams, sergantiems sunkios formos aktyvia virškinimo trakto liga. Todėl, jeigu numatoma gydyti šiuos pacientus, reikia laikytis atsargumo priemonių.

Odos paraudimas

3 pacientams iš visų 2 560 pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių ir dimetilfumaratu gydytų pacientų pasireiškė sunkūs odos paraudimo simptomai, kurie galimai buvo padidėjęs jautrumo arba anafilaktoidinės reakcijos. Šios nepageidaujamos reakcijos nebuvo pavojingos gyvybei, tačiau pacientai buvo hospitalizuoti. Gydytojai ir pacientai turėtų žinoti apie šią galimybę, jei pavartojus Vumerity pasireiškia sunki odos paraudimo reakcija (žr. 4.2, 4.5 ir 4.8 skyrius).

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

Anafilaksinės reakcijos

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

Infekcijos

3 fazės placebo kontroliuojamuose dimetilfumarato tyrimuose infekcijų dažnis (60 % palyginti su 58 %) ir sunkių infekcijų dažnis (2 % palyginti su 2 %) buvo panašūs tarp pacientų, kuriems buvo skiriamas atitinkamai dimetilfumaratas arba placebo.

Diroksimelio fumaratui būdingos imunomoduliacinės savybės (žr. 5.1 skyrių).

Vumerity vartojantiems pacientams turi būti paaiškinta, kad apie infekcijos simptomus reikia pranešti gydytojui. Jei pacientui pasireiškia sunki infekcija, būtina apsvarstyti, ar nereikėtų laikinai nutraukti gydymo, ir pakartotinai įvertinti naudą bei riziką prieš atnaujinant gydymą. Sunkiomis infekcijomis sergantys pacientai neturi būti pradami gydyti, kol infekcija (-os) nebus išgydyta (-os).

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

Juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) infekcijos

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

Gydymo pradžia

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

Fankoni (*Fanconi*) sindromas

Buvo pranešta apie Fankoni sindromo atvejus, pasireiškusius vartojant vaistinių preparatą, kurio sudėtyje yra dimetilfumarato, kartu su kitais fumaro rūgšties esteriais. Siekiant išvengti inkstų funkcijos sutrikimo ir osteomalacijos pradžios, svarbu anksti nustatyti Fankoni sindromo diagnozę ir nutraukti gydymą Vumerity, nes sindromas paprastai būna grįžtamas. Svarbiausi požymiai yra proteinurija, gliukozurija (kai cukraus koncentracijos kraujyje yra normalios), hiperaminoacidurija ir fosfaturija (gali būti kartu su hipofosfatemija). Progresavimas gali pasireikšti tokiais simptomais, kaip poliurija, polidipsija ir proksimalinių raumenų silpnumas. Retais atvejais gali pasireikšti hipofosfatinė osteomalacija su nelokaliuotu kaulų skausmu, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujo serume ir stresiniai lūžiai. Svarbu, kad Fankoni sindromas gali pasireikšti nesant padidėjusioms kreatinino koncentracijoms ar mažam glomerulų filtravimo greičiui. Jeigu simptomai neaiškūs, reikia apsvarstyti Fankoni sindromo tikimybę ir atlikti atitinkamus tyrimus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Gydymo metu reikia vengti tuo pačiu metu vartoti kitų fumaro rūgšties esterių (vietinio ar sisteminio poveikio).

Vumerity negalima vartoti kartu su dimetilfumaratu.

Atlikus *in vitro* ir (arba) *in vivo* nešiklių slopinimo tyrimus, *in vitro* CYP slopinimo ir stimuliavimo tyrimus ar diroksimelio fumarato bei svarbiausių jo metabolitų – veikliojo metabolito monometilfumarato (MMF) ir neaktyvaus metabolito 2-hidroksietilsukcinimido (HES) – jungimosi prie baltymų tyrimus, galimų rizikų dėl vaistinių preparatų sąveikos nenustatyta.

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

Diroksimelio fumarato poveikis neištirtas vartojant kartu su priešnavikiniais ar imunosupresiniais vaistiniaisiais preparatais, todėl skiriant kartu reikia laikytis atsargumo priemonių. Klinikinių išsėtinės sklerozės tyrimų duomenimis, ligos paūmėjimų gydymas kartu skiriant trumpą intraveninių kortikosteroidų kursą nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingu infekcijų dažnio padidėjimu.

Gydymo Vumerity metu galima apsvarstyti galimybę kartu skirti negyvasias vakcinas pagal nacionalinį profilaktinių skiepų kalendorių. Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo iš viso 71 pacientas, sergantis recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RRIS), pacientams, vartojusiems dimetilfumarato po 240 mg du kartus per parą mažiausiai 6 mėnesius (n = 38) arba nepegiliuotą interferoną mažiausiai 3 mėnesius (n = 33), susidarė panašus imuninis atsakas (apibrėžiamas kaip titro prieš vakcinaciją, palyginti su titru po vakcinacijos, padidėjimas ≥ 2 kartus) į stabilgės anatoksina (imuninį atsaką sukeltantį (angl. *recall*) antigeną) ir konjuguotą polisacharidinę vakciną nuo C serogrupių meningokokų sukeltamų infekcijų (neoantigeną), o imuninis atsakas į skirtingų serotipų nekonjuguotą 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną (nuo T ląstelių nepriklausomą antigeną) abiejose gydymo grupėse skyrėsi. Teigiamas imuninis atsakas, kuris apibrėžiamas kaip antikūnų į šias tris vakcinas titro padidėjimas ≥ 4 kartus, abiejose gydymo grupėse buvo pasiektas mažiau pacientų. Buvo nustatytas mažas atsako į stabilgės anatoksina ir 3 serotipo pneumokokinę polisacharidą skaitinis skirtumas nepegiliuoto interferono naudai.

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

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

Tuo pačiu metu gydant nefrotoksinais vaistinais preparatais (pvz., aminoglikozidais, diuretikais, nesteroidiniais vaistinais preparatais nuo uždegimo arba ličiu), Vumerity vartojantiems pacientams gali padidėti nepageidaujamų inkstų reakcijų (pvz., proteinurijos, žr. 4.8 skyrių) galimybė (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingumas

Duomenų apie Vumerity poveikį žmonių vaisingumui nėra. Diroksimelio fumarato tyrimų su gyvūnais duomenys neparodė patinų ar patelių vaisingumo sutrikimo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vumerity gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Diroksimelio fumaratas ir dimetilfumaratas, pavartoti per burną, prieš patekdami į sisteminę kraujotaką, yra greitai metabolizuojami į monometilfumaratą, o metabolizuoti vaistiniai preparatai sukelia panašias nepageidaujamas reakcijas.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios dimetilfumaratą vartojusiems pacientams, buvo odos paraudimas (35 %) ir virškinimo trakto reiškiniai (t. y. viduriavimas (14 %), pykinimas (12 %), pilvo skausmas (10 %), viršutinės pilvo dalies skausmas (10 %)). Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios dimetilfumaratą vartojusiems pacientams, dėl kurių reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo odos paraudimas (3 %) ir virškinimo trakto reiškiniai (4 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurios dimetilfumaratu gydytiems pacientams buvo nustatytos dažniau nei placebo vartojusiems pacientams dviejų pagrindinių 3 fazės placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu, yra nurodytos 1 lentelėje.

Nepageidaujamos reakcijos pateiktos nurodant MedDRA klasifikacijos pirmaeilius terminus pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK). Toliau pateiktų nepageidaujamų reakcijų dažnumas nurodomas remiantis tokiais dažnio apibūdinimais: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija
Infekcijos ir infestacijos	Gastroenteritas	Dažnas
	Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL) ¹	Dažnis nežinomas
	Juostinė pūslelinė (<i>herpes zoster</i>) ¹	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfopenija ^{1,2}	Dažnas
	Leukopenija	Dažnas
	Trombocitopenija	Nedažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Nedažnas
	Anafilaksija	Dažnis nežinomas
	Dispėja	Dažnis nežinomas
	Hipoksija	Dažnis nežinomas
	Hipotenzija	Dažnis nežinomas
	Angioneurozinė edema	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Deginimo jausmas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Odos paraudimas ¹	Labai dažnas
	Kraujo samplūdis į veidą	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Rinorėja	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas
	Pykinimas	Labai dažnas
	Viršutinės pilvo dalies skausmas	Labai dažnas
	Pilvo skausmas	Labai dažnas
	Vėmimas	Dažnas
	Dispepsija	Dažnas
	Gastritas	Dažnas
	Virškinimo trakto sutrikimas	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas ¹	Dažnas
	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ¹	Dažnas
	Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas	Dažnis nežinomas

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežulys	Dažnas
	Išbėrimas	Dažnas
	Eritema	Dažnas
	Alopecija	Dažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščio pojūtis	Dažnas
Tyrimai	Šlapime rasta acetono	Labai dažnas
	Šlapime rasta albumino	Dažnas
	Sumažėjęs leukocitų kiekis	Dažnas

¹ Išsamesnę informaciją žr. dalyje „Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

² Limfopenija, kurios dažnis buvo „labai dažnas“, buvo nustatyta atliekant 3 fazės atvirą nekontroliuojamą diroksimelio fumarato tyrimą

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Odos paraudimas

Placebu kontroliuojamų dimetilfumarato tyrimų metu pastebėta, kad odos paraudimo atvejų (34 %, palyginus su 5 %) ir kraujo samplūdžio į veidą atvejų (7 %, palyginus su 2 %) atitinkamai dažniau pasireiškė tarp dimetilfumaratu po 240 mg du kartus per parą gydytų pacientų nei tarp pacientų, kurie vartojo placebą. Odos paraudimas dažniausiai apibūdinamas kaip paraudimas arba kraujo samplūdis į veidą, tačiau gali apimti ir kitus sutrikimus (pvz., karščio pojūtį, raudonumą, niežulį ir deginimo jausmą). Odos paraudimas dažniausiai pasireiškėdavo gydymo pradžioje (ypač pirmąjį gydymo mėnesį), o tiems pacientams, kuriems buvo odos paraudimas, šie simptomai gali protarpiais kartotis visą gydymo dimetilfumaratu laikotarpį. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė odos paraudimas, jis buvo lengvas arba vidutinio sunkumo. Iš viso 3 % pacientų, gydytų dimetilfumaratu, nutraukė gydymą dėl odos paraudimo. Sunkus odos paraudimas, kuriam gali būti būdinga viso kūno eritema, išbėrimas ir (arba) niežulys, pastebėtas tik mažiau kaip 1 % dimetilfumaratu gydytų pacientų (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Atliekant diroksimelio fumarato 3 fazės dvigubai koduotą tyrimą (žr. 5.1 skyrių), odos paraudimas ir kraujo samplūdis į veidą buvo nustatyti 32,8 % ir 1,6 % diroksimelio fumarato vartojusiems pacientams bei 40,6 % ir 0,8 % dimetilfumarato vartojusiems pacientams. Sunkių odos paraudimo reiškinių nepasitaikė, dėl odos paraudimo neteko nutraukti gydymo.

Virškinimo trakto sutrikimai

Virškinimo trakto sutrikimo (pvz., viduriavimo (14 %, palyginus su 10 %), pykinimo (12 %, palyginus su 9 %), viršutinės pilvo dalies skausmo (10 %, palyginus su 6 %), pilvo skausmo (9 %, palyginus su 4 %), vėmimo (8 %, palyginus su 5 %) ir dispepsijos (5 %, palyginus su 3 %)) atvejų atitinkamai dažniau pasireiškė dimetilfumaratu gydytų pacientų grupėje nei pacientų, kurie vartojo placebą, grupėje. Virškinimo trakto sutrikimai dažniau pasireiškėdavo gydymo pradžioje (ypač pirmąjį gydymo mėnesį), o tiems pacientams, kuriems buvo virškinimo trakto sutrikimų, šie simptomai gali protarpiais kartotis visą gydymo dimetilfumaratu laikotarpį. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė virškinimo trakto sutrikimai, šie simptomai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Keturi procentai (4 %) dimetilfumaratą vartojusių pacientų nutraukė gydymą dėl virškinimo trakto sutrikimų. Sunkių virškinimo trakto sutrikimo atvejų, įskaitant gastroenteritą ir gastritą, pasireiškė 1 % dimetilfumaratu gydytų pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos, nustatytos diroksimelio fumarato ir dimetilfumarato klinikinio tyrimo metu, pateiktos 5.1 skyriuje.

Kepenų funkcija

Remiantis placebo kontroliuojamų dimetilfumarato tyrimų duomenimis, daugumai pacientų, kuriems padidėjo kepenų transaminazių aktyvumas, nustatyta, kad šis aktyvumas viršija viršutinę normos ribą (VNR) < 3 kartus. Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas dimetilfumaratu gydytiems pacientams, palyginus su placebo vartojusiais pacientais, daugiausia pasireiškė pirmaisiais 6 gydymo mėnesiais. Padidėjęs alanino aminotransferazės ir aspartato aminotransferazės aktyvumas, ≥ 3 kartus viršijantis VNR, buvo pastebėtas atitinkamai 5 % ir 2 % pacientų, kurie vartojo placebo, bei 6 % ir 2 % pacientų, kurie buvo gydomi dimetilfumaratu. Atveju, kai gydymas buvo nutrauktas dėl padidėjusio kepenų transaminazių aktyvumo, buvo < 1 % ir šis rodiklis tiek dimetilfumaratą, tiek placebo vartojusių pacientų grupėse buvo panašus. Placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nebuvo pranešta apie vaistinio preparato sukeltą kepenų pažeidimą rodantį padidėjusį transaminazių aktyvumą, viršijantį VNR ≥ 3 kartus, ir kartu pasireiškusį padidėjusį bendrojo bilirubino kiekį, viršijantį VNR > 2 kartus, bet šie reiškiniai buvo nustatyti pavartojus dimetilfumaratą poregistraciniu laikotarpiu; nutraukus gydymą jie išnyko.

Limfopenija

Diroksimelio fumarato 3 fazės atviro nekontroliuojamo tyrimo metu pacientams, kurių limfocitų skaičius buvo $< 0,5 \times 10^9/l$ ir toks išliko ≥ 4 savaites, gydymas buvo nutrauktas.

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

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

Be to, nekontroliuojamajame, perspektyviniame poregistraciniame tyrime 48-ąją gydymo dimetilfumaratu savaitę (n = 185) CD4+ T ląstelių skaičiaus vidutinio sunkumo (nuo $\geq 0,2 \times 10^9/l$ iki $< 0,4 \times 10^9/l$) arba sunkus ($< 0,2 \times 10^9/l$) sumažėjimas nustatytas atitinkamai iki 37 % arba 6 % pacientų, o CD8+ T ląstelių skaičius sumažėjo dažniau: iki 59 % pacientų sumažėjo iki $< 0,2 \times 10^9/l$ ir 25 % pacientų – iki $< 0,1 \times 10^9/l$.

Kontroliuojamuose ir nekontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose gydymą dimetilfumaratu nutraukusiems pacientams, kurių limfocitų skaičius buvo mažesnis nei apatinė normos riba (ANR), buvo stebima, ar jų limfocitų skaičius neatsistatė iki ANR (žr. 5.1 skyrių).

Infekcijos, įskaitant PDL ir oportunistines infekcijas

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

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

Atrodo, kad užsitęsusi vidutinio sunkumo arba sunki limfopenija didina PDL riziką vartojant dimetilfumarato, kaip ir diroksimelio fumarato, tačiau PDL taip pat pasireiškė dimetilfumaratu gydomiems pacientams, kuriems buvo nesunki limfopenija. Be to, poregistraciniu laikotarpiu dauguma PDL atvejų pasireiškė > 50 metų pacientams.

Buvo gauta pranešimų apie juostinės pūslelinės infekcijas vartojant dimetilfumarato. Atliekant ilgalaikį tęstinį tyrimą, kurio metu 1 736 IS sergantys pacientai buvo gydomi dimetilfumaratu, 5 % pasireiškė vienas ar daugiau juostinės pūslelinės atvejų, dauguma kurių buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo. Daugelio pacientų, įskaitant kuriems pasireiškė sunki juostinės pūslelinės infekcija, limfocitų skaičius buvo didesnis nei apatinė normos riba. Daugumai pacientų, kurių limfocitų skaičius buvo mažesnis nei ANR, limfopenija buvo įvertinta kaip vidutinio sunkumo arba sunki. Poregistraciniu laikotarpiu dauguma juostinės pūslelinės infekcijos atvejų buvo nesunkūs ir gydymo laikotarpiu išnyko. Yra nedaug duomenų apie absoliutų limfocitų skaičių (ALS) pacientams, kuriems poregistraciniu laikotarpiu pasireiškė juostinės pūslelinės infekcija. Tačiau, remiantis gautais pranešimais, daugumai pacientų pasireiškė vidutinio sunkumo (nuo $\geq 0,5 \times 10^9/l$ iki $< 0,8 \times 10^9/l$) arba sunki (nuo $< 0,5 \times 10^9/l$ iki $0,2 \times 10^9/l$) limfopenija (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinių tyrimų pokyčiai

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

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

Pirmaisiais 2 gydymo dimetilfumaratu mėnesiais pastebėtas laikinas vidutinio eozinofilų kiekio padidėjimas.

Vaikų populiacija

Vumerity saugumas vaikams dar neištirtas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejais aprašyti simptomai atitiko žinomas vaistinio preparato sukeltas nepageidaujamąs reakcijas. Diroksimelio fumarato eliminacijai paskatinti nėra žinomų terapinių intervencijų ar priešnuodžių. Perdozavimo atveju, esant klinikinės indikacijoms, rekomenduojama pradėti simptominių palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kiti imunosupresantai, ATC kodas – L04AX09

Veikimo mechanizmas

Diroksimelio fumarato gydomojo poveikio IS sergantiems pacientams mechanizmas nėra visiškai aiškus. Diroksimelio fumarato poveikį lemia svarbiausias veiklusis jo metabolitas monometilfumaratas. Iki klinikinių tyrimų duomenimis, monometilfumarato farmakodinaminis poveikis visų pirma pasireiškia aktyvinant branduolio faktoriaus (eritroidinės kilmės 2)-tipo 2 (Nrf2) transkripcijos mechanizmą. Pastebėta, kad pacientams dimetilfumaratas suaktyvina nuo Nrf2 priklausomus antioksidantų genus.

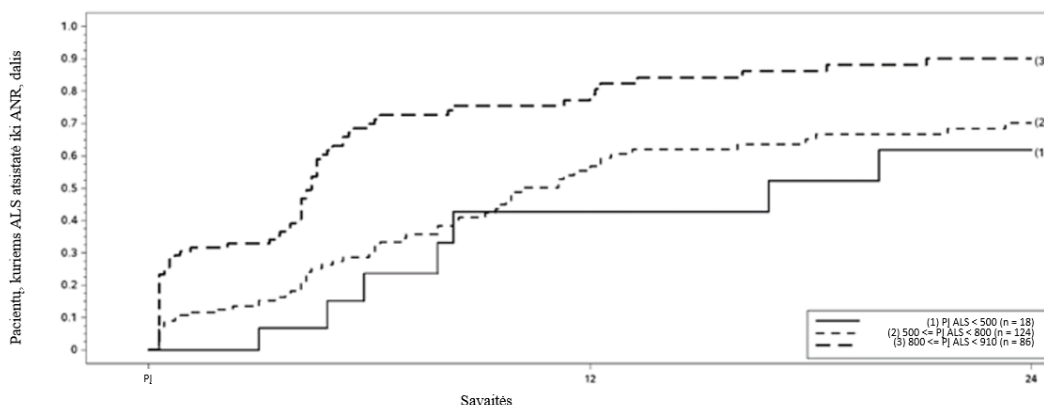
Farmakodinaminis poveikis

Poveikis imuninei sistemai

Klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad dimetilfumaratas pasižymi priešūždegiminėmis ir imunomoduliacinėmis savybėmis. Dimetilfumaratas ir monometilfumaratas (veiklusis diroksimelio fumarato ir dimetilfumarato metabolitas), reaguodami į uždegiminius dirgiklius, reikšmingai slopina imuninės sistemos ląstelių aktyvinimą ir tokiu būdu mažina išskiriamų uždegiminių citokinų atpalaidavimą bei, mažindami uždegiminių citokinų (T_H1 , T_H17) kiekį, veikia limfocitų fenotipą ir skatina priešūždegiminių ląstelių gamybą (T_H2). 3 fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo IS sergantys pacientai (DEFINE, CONFIRM ir ENDORSE), metu pradėjus gydymą dimetilfumaratu, vidutinis limfocitų skaičius, palyginti su pradine reikšme, per pirmuosius metus vidutiniškai sumažėjo maždaug 30 %, o vėliau stabilizavosi. Šiuose tyrimuose gydymą dimetilfumaratu nutraukusiems pacientams, kurių limfocitų skaičius buvo mažesnis nei apatinė normos riba (ANR, 910 ląstelių/mm³), buvo stebima, ar jų limfocitų skaičius neatsistatė iki ANR.

1 paveikslėlyje nurodyta pacientų, kuriems naudojant Kaplano-Mejerio metodą apytikriai apskaičiuota, kad jie pasieks ANR be ilgalaikės sunkios limfopenijos, dalis. Pradinis įvertinimas (PI) prieš atsistatant buvo apibrėžiamas kaip paskutinis nustatytas ALS rodmuo gydymo metu prieš nutraukiant dimetilfumarato vartojimą. Apytikriai apskaičiuota pacientų, kurių limfocitų skaičius atsistatė iki ANR ($ALS \geq 0,9 \times 10^9/l$), sergančių lengva, vidutinio sunkumo arba sunkia limfopenija PI metu, dalis 12-tą ir 24-tą savaitėmis pateikiama 2 lentelėje, 3 lentelėje ir 4 lentelėje su 95 % taškiniais pasikliautiniais intervalais. Kaplano-Mejerio metodu nustatyto išgyvenamumo funkcijos įverčio standartinė paklaida apskaičiuota naudojant Grynvudo (angl. *Greenwood*) formulę.

1 pav. Kaplano-Mejerio metodas; pacientų, kuriems limfocitų skaičius atsistatė iki ≥ 910 ląstelių/ mm^3 ANR nuo pradinio įvertinimo (PĮ), dalis



Pacientų, kuriems yra rizika,

skaičius

PĮ: ALS <math>< 500 \text{ ląstelių/mm}^3</math>

18

6

4

PĮ: ALS nuo ≥ 500 iki <math>< 800 \text{ ląstelių/mm}^3</math>

124

33

17

PĮ: ALS nuo ≥ 800 iki <math>< 910 \text{ ląstelių/mm}^3</math>

86

12

4

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

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

^a Pacientai, kurių ALS yra <math>< 910</math> ir \text{mm}^3 PĮ metu, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaikė sunkia limfopenija.

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

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

^a Pacientai, kurių ALS yra <math>< 800</math> ir \text{mm}^3 PĮ metu, neskaitant pacientų, sergančių ilgalaikė sunkia limfopenija.

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

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Diroksimelio fumaratas ir dimetilfumaratas, pavartoti per burną, prieš patekdami į sisteminę kraujotaką, esterazių yra greitai metabolizuojami į tą patį veiklųjį metabolitą monometilfumaratą. Atlikus monometilfumarato ekspozicijos analizę, įrodyta, kad diroksimelio fumarato farmakokinetika yra panaši kaip ir dimetilfumarato (žr. 5.2 skyrių), taigi tikėtina, kad veiksmingumo savybės irgi yra panašios.

Klinikiniai dimetilfumarato tyrimai

Buvo atlikti du 2 metų trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami tyrimai, kuriuose dalyvavo RRIS sergantys pacientai (tyrime DEFINE dalyvavo 1 234 pacientai, o tyrime CONFIRM – 1 417 pacientų). Asmenys, sergantys progresuojančiomis IS formomis, į šiuos tyrimus nebuvo įtraukiami.

Gydymo veiksmingumas ir saugumas (žr. lentelę toliau) buvo nustatyti tiems pacientams, kuriems Išplėstinės negalios vertinimo skalės (angl. *Expanded Disability Status Score* – EDSS) balas buvo nuo 0 iki 5 imtinai ir kuriems vienerių metų laikotarpyje prieš atsitiktinę atranką pasireiškė bent 1 paūmėjimas arba per 6 savaites iki atsitiktinės atrankos jų galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija (MRT) rodė bent vieną gadolinio (Gd⁺) išryškintą pakitimą. Atliekant tyrimą CONFIRM, buvo vartojamas vertintojui nežinomas (t. y., tyrėjui, vertinančiam atsaką į tiriamąjį vaistinį preparatą, šis preparatas buvo koduotas) palyginamasis preparatas glatiramero acetatas.

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

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

Palyginus su placebo vartojusiais pacientais, dimetilfumaratu gydytiems pacientams kliniškai ir statistiškai reikšmingai sumažėjo tyrimo DEFINE pirminė vertinamoji baigtis, t. y., procentinė pacientų, kuriems pasireiškia paūmėjimas per 2 metus, dalis; ir pirminė tyrimo CONFIRM vertinamoji baigtis – metinis paūmėjimų dažnis (MPD) per 2 metus.

MPD vartojant glatiramero acetatą, palyginus su placebo, tyrimo CONFIRM metu atitinkamai buvo 0,286 ir 0,401, o tai atitinka sumažėjimą 29 % (p = 0,013).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placeba s	dimetilfuma- ratas po 240 mg du kartus per parą	Placeba s	dimetilfuma- ratas po 240 mg du kartus per parą	Glatirame- ro acetatas
Klinikinės vertinamosios baigtys^a					
Pacientų skaičius	408	410	363	359	350
Metinis ligos paūmėjimų dažnis	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Dažnio santykis (95 % PI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Paūmėjimų pasireiškimo proporcija	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Rizikos santykis (95 % PI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
12-ąją savaitę patvirtinto progresuojančio neįgalumo proporcija	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Rizikos santykis (95 % PI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
24-ąją savaitę patvirtinto progresuojančio neįgalumo proporcija	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Rizikos santykis (95 % PI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRT vertinamosios baigtys^b					
Pacientų skaičius	165	152	144	147	161
Naujų ar naujai padidėjusių T2 pakitimų skaičiaus vidurkis (mediana) per 2 metus	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Pakitimų vidutinis santykis (95 % PI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Gd išryškintų pakitimų kiekio vidurkis (mediana) po 2 metų	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Šansų santykis (95 % PI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Naujų T1 režime hipointensinių pakitimų kiekio vidurkis (mediana) per 2 metus	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Pakitimų vidutinis santykis (95 % PI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

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

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

Buvo atliktas atviras, nekontroliuojamas 8 metų trukmės tęstinis tyrimas (ENDORSE), kuriame dalyvavo 1 736 tyrimui tinkami RRIS sergantys pacientai, anksčiau dalyvavę pagrindiniuose tyrimuose (DEFINE ir CONFIRM). Svarbiausias tyrimo tikslas buvo įvertinti ilgalaikį dimetilfumarato, skiriamo RRIS sergantiems pacientams, saugumą. Iš 1 736 pacientų maždaug pusė (909, 52 %) buvo gydomi 6 metus arba ilgiau. 501 pacientas visų 3 tyrimų metu nuolat vartojo po 240 mg dimetilfumarato du kartus per parą, o 249 pacientams, kurie tyrimų DEFINE ir CONFIRM

laikotarpiu anksčiau vartojo placebą, tyrimo ENDORSE metu buvo skiriama po 240 mg du kartus per parą. Pacientai, kurie nuolat du kartus per parą vartojo vaistinio preparato, taip buvo gydomi iki 12 metų.

Tyrimo ENDORSE metu daugiau nei pusei visų pacientų, vartojusių po 240 mg dimetilfumarato du kartus per parą, ligos paūmėjimų nepasireiškė. Pacientams, kurie visų 3 tyrimų metu nuolat du kartus per parą vartojo vaistinio preparato, tyrimuose DEFINE ir CONFIRM koreguotas MPD buvo 0,187 (95 % PI: 0,156; 0,224), o tyrimo ENDORSE – 0,141 (95 % PI: 0,119; 0,167). Pacientams, kurie anksčiau vartojo placebą, koreguotas MPD sumažėjo nuo 0,330 (95 % PI: 0,266; 0,408) tyrimuose DEFINE ir CONFIRM, iki 0,149 (95 % PI: 0,116; 0,190) tyrimo ENDORSE.

Tyrimo ENDORSE metu daugumai pacientų (> 75 %) nebuvo patvirtintas progresuojantis neįgalumas (vertinamas kaip 6 mėnesius nuolat progresuojantis neįgalumas). Jungtiniai visų trijų tyrimų rezultatai rodo, kad dimetilfumaratu gydytiems pacientams nustatyti nuoseklūs ir maži patvirtinto progresuojančio neįgalumo dažniai, o EDSS balų vidurkis šiek tiek padidėjo tyrimo ENDORSE metu. MRT vertinimai (iki 6 metų, įskaitant 752 pacientus, kurie tyrimų DEFINE ir CONFIRM metu anksčiau buvo įtraukti į MRT kohortą), parodė, kad daugumai pacientų (maždaug 90 %) nenustatyta jokių Gd išryškintų pakitimų. Naujų ar naujai padidėjusių T2 pakitimų ir naujų T1 pakitimų skaičiaus metinis koreguotas vidurkis 6 metus išliko mažas.

Veiksmingumas skiriant pacientams, kai ligos aktyvumas didelis:

Atliekant tyrimus DEFINE ir CONFIRM, pacientų, kurių ligos aktyvumas didelis, pogrupyje buvo nustatytas nuoseklus gydomasis poveikis paūmėjimų dažniui, nors poveikis laikui iki nuolat 3 mėnesius progresuojančio neįgalumo nustatymo, nebuvo aiškiai įvertintas. Pagal tyrimų projektus didelis ligos aktyvumas buvo apibrėžiamas taip:

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

Klinikiniai Vumerity tyrimai

Atliekant atsitiktinių imčių, daugiacentrį 3 fazės tyrimą (EVOLVE-MS-2), kuriame dalyvavo 504 suaugę RRIS sergantys pacientai, buvo vertinamas diroksimelio fumarato poveikio virškinimo traktui toleravimas. Tyrimas apėmė 5 savaičių trukmės dvigubai koduoto gydymo laikotarpį, ir jame dalyvavo dvi gydymo grupės. Pacientams buvo taikytas 1 savaitės trukmės dozės parinkimo laikotarpis, ir atsitiktinių imčių būdu jie buvo suskirstyti į grupes (1 : 1), kad vartotų diroksimelio fumaratą po 462 mg du kartus per parą (n = 253) arba dimetilfumaratą po 240 mg du kartus per parą (n = 251). Pacientų savybių reikšmių medianos buvo tokios: amžiaus mediana – 44 metai, ligos trukmės mediana – 6,0 metai, o EDSS skalės įvertinimo mediana – 2,5 balo. Šiame tyrime poveikio virškinimo traktui toleravimas buvo tiriamas naudojant individualių virškinimo trakto simptomų ir poveikio skalę (angl. *Individual GI Symptom and Impact Scale*, IGISIS), pagal kurią vertinti penkių individualių virškinimo trakto simptomų (pykinimo, vėmimo, viršutinės pilvo dalies skausmo, apatinės pilvo dalies skausmo ir viduriavimo) dažnumas, intensyvumas, pradžia, trukmė ir poveikis funkcionavimui.

Nustatytas bendras virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų dažnis diroksimelio fumarato vartojusiems pacientams siekė 34,8 %, o dimetilfumarato vartojusiems pacientams – 49,0 %. Gydymą teko nutraukti iš viso atitinkamai 1,6 % ir 6,0 % pacientų, vartojusių diroksimelio fumarato ir dimetilfumarato. Gydymą dėl poveikio virškinimo traktui netoleravimo atitinkamai nutraukė 0,8 % ir 4,8 % pacientų, vartojusių diroksimelio fumarato ir dimetilfumarato. Gydymo metu pasireiškusios virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos, nustatytos ≥ 5 % diroksimelio fumaratą ir

dimetilfumaratą vartojusių pacientų, atitinkamai buvo viduriavimas (15,4 % ir 22,3 %), pykinimas (14,6 % ir 20,7 %), viršutinės pilvo dalies skausmas (6,7 % ir 15,5 %), pilvo skausmas (6,3 % ir 9,6 %), apatinės pilvo dalies skausmas (5,9 % ir 6,8 %) ir vėmimas (3,6 % ir 8,8 %).

Vaikų populiacija

Vumerity veiksmingumas vaikams neištirtas.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Vumerity tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis IS gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Per burną vartojamas diroksimelio fumaratas prieš jam patenkant į sisteminę kraujotaką yra greitai esterazių hidrolizuojamas ir pirmiausia paverčiamas veikliuoju metabolitu monometilfumaratu ir neveikliuoju metabolitu HES. Pavartojus per burną diroksimelio fumarato kiekis plazmoje būna nenustatomas. Todėl farmakokinetikos tyrimai, susiję su diroksimelio fumaratu, buvo atlikti naudojant monometilfumarato koncentracijos plazmoje duomenis. Farmakokinetikos duomenys buvo gauti atlikus 10 klinikinių tyrimų su sveikais savanoriais, 2 klinikinius tyrimus su IS sergančiais pacientais ir populiacijos farmakokinetikos analizę. Farmakokinetikos vertinimas parodė, kad, pavartojus per burną tiek 462 mg diroksimelio fumarato, tiek 240 mg dimetilfumarato, suaugusiems asmenims monometilfumarato ekspozicija yra bioekvivalentiška; todėl tikėtina, kad bendros diroksimelio fumarato veiksmingumo ir saugumo savybės yra panašios į dimetilfumarato savybes.

Absorbcija

Monometilfumarato T_{max} mediana yra nuo 2,5 iki 3 valandų. Didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) ir bendrosios ekspozicijos (AUC) rodikliai, atliekant skirtingų dozių tyrimus (nuo 49 mg iki 980 mg), didėjo apytiksliai proporcingai dozei. Tyrimo EVOLVE-MS-1 metu IS sergantiems pacientams vartojant diroksimelio fumarato po 462 mg du kartus per parą, monometilfumarato C_{max} vidurkis buvo 2,11 mg/l. Pavartojus rytinę dozę, AUC_{last} vidurkis buvo 4,15 mg × h/l. IS sergantiems pacientams vidutinė apskaičiuota paros monometilfumarato AUC, nusistovėjęs pusiausvyros koncentracijai (AUC_{ss}), buvo 8,32 mg × h/l.

Diroksimelio fumaratą vartojant kartu su riebiu ar kaloringu maistu, monometilfumarato AUC nepakito, bet C_{max} , palyginti su vartojimu nevalgius, sumažėjo maždaug 44 %. Vartojant neriebių ir vidutinio riebumo maistą, monometilfumarato C_{max} sumažėjo atitinkamai 12 % ir 25 %.

Maistas neturi kliniškai reikšmingos įtakos monometilfumarato ekspozicijai. Taigi Vumerity galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Pavartojus diroksimelio fumarato, menamas pasiskirstymo tūris (V_d) sveikiems tiriamiesiems svyruoja nuo 72 l iki 83 l. Monometilfumarato junginasis prie žmogaus plazmos baltymų buvo mažesnis kaip 25 % ir nepriklausė nuo koncentracijos.

Biotransformacija

Žmogaus organizme diroksimelio fumaratas, prieš patekdamas į sisteminę kraujotaką, ekstensyviai metabolizuojamas esterazių, esančių virškinimo trakte, kraujyje ir audiniuose. Diroksimelio fumaratas, veikiant esterazėms, daugiausia metabolizuojamas į veiklųjį metabolitą monometilfumaratą ir neveiklųjį metabolitą HES.

Tolesnis monometilfumarato metabolizmas vyksta veikiant esterazėms, o po to trikarboksilo rūgšties (TKR) cikle, apeinant citochromo P450 (CYP) sistemą. Galutiniai plazmoje cirkuliuojantys monometilfumarato metabolitai yra fumaro rūgštis, citrinų rūgštis ir gliukozė.

Eliminacija

Monometilfumaratas daugiausia eliminuojamas anglies dioksido pavidalu su iškvėpiamu oru, o šlapime randama tik jo pėdsakų. Monometilfumarato pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 1 valanda ir, skiriant kartotines diroksimelio fumarato dozes, monometilfumarato ekspozicija plazmoje nerodo jokio jo kaupimosi. Atlikus dimetilfumarato tyrimą nustatyta, kad pagrindinis jo eliminacijos kelias yra CO₂ iškvėpimas, kuriuo pašalinama 60 % visos dozės. Eliminacija per inkstus ir su išmatomis yra antrinis eliminacijos kelias, taip pašalinama atitinkamai 15,5 % ir 0,9 % visos dozės.

HES eliminavimo iš plazmos $t_{1/2}$ yra nuo 10,7 valandos iki 14,8 valandos. HES daugiausia šalinamas su šlapimu.

Tiesinis pobūdis

Monometilfumarato ekspozicija didėja apytiksliai proporcingai dozei – tai nustatyta atlikus vienkartinės ir kartotinių dozių tyrimus, skiriant dozes nuo 49 mg iki 980 mg.

Farmakokinetika ypatingų grupių pacientų organizme

Vartojant diroksimelio fumarato, pagrindinė monometilfumarato ekspozicijos kovariantė yra kūno svoris, ir mažesnio svorio pacientams nustatomi didesni C_{max} ir AUC rodikliai. Klinikinių tyrimų metu nustatytiems saugumo ir veiksmingumo rodikliams tai neturėjo įtakos. Taigi dozės nereikia koreguoti pagal kūno svorį.

Lytis ir amžius statistškai reikšmingo poveikio diroksimelio fumarato C_{max} ir AUC neturėjo. Farmakokinetika 65 metų ir vyresnių pacientų grupėje neiširta.

Vaikų populiacija

Monometilfumarato farmakokinetinės savybės pavartojus diroksimelio fumarato neiširtos. Monometilfumarato farmakokinetiniai parametrai pavartojus diroksimelio fumarato koreliuoja su kūno svoriu. Todėl tikėtina, kad, palyginti su suaugusiais pacientais, mažesnio kūno svorio vaikams vartojamos tos pačios dozės lemia didesnę ekspoziciją. Atliekant mažos apimties, atvirąjį, nekontroliuojamąjį tyrimą, kuriuo buvo tiriami RRIS sergantys pacientai nuo 13 iki 17 metų ($n = 21$), buvo vertinamos dimetilfumarato, vartojamo po 240 mg du kartus per parą, farmakokinetinės savybės. Dimetilfumarato farmakokinetinės savybės šiems paaugliams buvo panašios į savybes, anksčiau nustatytas suaugusiems pacientams.

Rasė ir etninė grupė

Pavartojus diroksimelio fumarato, rasė ir etninė grupė neturi įtakos monometilfumarato ar HES farmakokinetinėms savybėms.

Sutrikusi inkstų funkcija

Atliekant tyrimą, kuriuo buvo vertinama inkstų funkcijos sutrikimo įtaka diroksimelio fumarato farmakokinetinėms savybėms, tyrimo dalyviams, kuriems buvo lengvas (aGFG 60–89 ml/min./1,73 cm³), vidutinio sunkumo (aGFG 30–59 ml/min./1,73 cm³) arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min./1,73 cm³), kliniškai reikšmingų MMF ekspozicijos pokyčių nenustatyta. Vis dėlto, esant lengvam, vidutinio sunkumo ir sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui, HES ekspozicija padidėjo atitinkamai 1,3, 1,8 ir 2,7 karto (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, duomenų apie ilgalaikio diroksimelio fumarato vartojimo saugumą nėra (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Kadangi diroksimelio fumaratas ir monometilfumaratas yra metabolizuojami esterazių, apeinant CYP450 sistemą, farmakokinetika pacientų, kuriems sutrikusi kepenų veikla, grupėje nebuvo tiriama. (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologija

Žiurkėms ir beždžionėms nustatytas toksinis poveikis inkstams apėmė kanalėlių degeneraciją / nekrozę su regeneracija, kanalėlių hipertrofiją ir (arba) intersticinę fibrozę, padidėjusią inkstų masę ir klinikinės patologijos parametrų (šlapimo kiekio, specifinio sunkio ir biologinių inkstų pažeidimo žymenų) pokyčius. Lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu, pasiekus monometilfumarato ekspoziciją, kuri atitinka AUC, susidarantį vartojant didžiausią žmonėms rekomenduojamą diroksimelio fumarato dozę (DŽRD), buvo nustatyta nepageidaujimų inkstų pokyčių.

Pelėms ir žiurkėms nustatytas toksinis poveikis virškinimo traktui pasireiškė kaip neliaukinės skrandžio dalies (prieskrandžio) bei dvylikapirštės žarnos gleivinės hiperplazija ir hiperkeratozė. Beždžionėms prastas poveikio virškinimo traktui toleravimas pasireiškė kaip nuo dozės priklausomas vėmimas, skrandžio sudirginimas, hemoragija bei uždegimas ir viduriavimas. Šie pokyčiai nustatyti pasiekus monometilfumarato ekspoziciją, bent 2 kartus didesnę už AUC, susidarantį vartojant diroksimelio fumarato DŽRD.

Trims žiurkių patinams 91-ąją toksinio poveikio tyrimo dieną pasireiškė širdies uždegimas ir nekrozė, kai monometilfumarato ekspozicija buvo bent 4 kartus didesnė už AUC, susidarantį vartojant diroksimelio fumarato DŽRD. Šie širdies pokyčiai taip pat buvo nustatyti atliekant kitus toksinio poveikio tyrimus su žiurkėmis, įskaitant kontrolinius negydytus gyvūnus, bet ne su beždžionėmis. Todėl tikėtina, kad šie širdies uždegimai yra įprastų žiurkių foninių pakitimų paūmėjimas, ir šie duomenys nėra reikšmingi žmogui.

Beždžionėms 91-ąją toksinio poveikio tyrimo dieną pasireiškė dalinai grįžtama proksimalinės bei distalinės šlaunikaulio ir proksimalinės blauzdikaulio epifizijų displazija, kai monometilfumarato ekspozicija buvo bent 15 kartų didesnė už AUC, susidarantį vartojant diroksimelio fumarato DŽRD. Toksinis poveikis kaulams gali būti susijęs su beždžionių amžiumi prieš pat brendimą, nes kaulų vystymasis buvo pažeistas ir žiurkių jaunikliams (žr. toliau), bet atliekant lėtinio poveikio tyrimą, beždžionėms, kurioms buvo duodamos mažesnės dozės, ar suaugusioms žiurkėms kaulų vystymasis nebuvo paveiktas. Kaulų pokyčių reikšmė suaugusiems pacientams vartojant terapinę dozę yra ribota.

Laukiniams *rasH2* pelių vados jaunikliams nustatytas toksinis poveikis sėklidėms, kuriam būdinga minimali germinatyvinio epitelio degeneracija, padidėjęs gigantiškų spermatidžių dažnis, nežymus spermatidžių skaičiaus sumažėjimas kanalėlių epitelyje ir sėklidžių svorio sumažėjimas. Šie pokyčiai pasireiškė, kai monometilfumarato ekspozicija 15 kartų viršijo AUC, susidarantį vartojant diroksimelio fumarato DŽRD, kas rodo ribotą reikšmę žmogui vartojant terapinę dozę.

Genotoksinis poveikis

In vitro ir *in vivo* diroksimelio fumarato tyrimais akivaizdžių kliniškai reikšmingo galimo genotoksinio poveikio duomenų negauta.

Kancerogeninis poveikis

Diroksimelio fumaratas buvo tiriamas transgeniniu biologiniu tyrimu su transgeninėmis *rasH2* pelėmis ir 2 metų trukmės biologiniu tyrimu su žiurkėmis. Diroksimelio fumaratas nesukėlė kancerogeninio poveikio transgeninėms pelėms ir žiurkių patelėms, bet, vartojamas po 150 mg/kg per parą, padidino sėklidžių Leidigo ląstelių adenomų dažnį žiurkių patinams (monometilfumarato ekspozicija buvo

maždaug 2 kartus didesnė nei AUC, susidarantis vartojant DŽRD). Šių duomenų reikšmė vertinant pavojų žmogui nežinoma.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Diroksimelio fumaratas nesutrikdė žiurkių patinų ir patelių vaisingumo, kai monometilfumarato ekspozicija buvo bent 7 kartus didesnė už AUC, susidarantį vartojant diroksimelio fumarato DŽRD.

Žiurkėms organogenezės laikotarpiu sugirdant 40, 100 ir 400 mg/kg per parą siekiančias diroksimelio fumarato dozes, mažesnis vaisiaus svoris ir vaisiaus skeleto osifikacijos pokyčiai nustatyti vaikingoms žiurkių patelėms duodant toksišnę 400 mg/kg per parą diroksimelio fumarato dozę. Ekspozicija duodant dozę be pastebėto kenksmingo poveikio (DBPKP) buvo maždaug 2 kartus didesnė nei monometilfumarato AUC, susidarantis vartojant diroksimelio fumarato DŽRD.

Triušiams organogenezės laikotarpiu sugirdant 50, 150 ir 350 mg/kg per parą siekiančias diroksimelio fumarato dozes, skeleto apsigimimai (slankstelių centrų anomalija, labai netaisyklinga pirminio krūtinkaulio segmento (-ų) padėtis ir slankstelių anomalija su susijusia šonkaulių anomalija) nustatyti duodant ≥ 150 mg/kg per parą dozę. Duodant 350 mg/kg per parą dozę, taip pat padažnėjo skeleto pakitimų, persileidimų, buvo dažniau netenkama embriono po implantacijos ir atitinkamai sumažėjo vaisiaus gyvybingumas, šie reiškiniai galimai buvo susiję su toksiniu poveikiu vaikingoms patelėms. Ekspozicija duodant DBPKP buvo maždaug 2 kartus didesnė nei monometilfumarato AUC, susidarantis vartojant diroksimelio fumarato DŽRD. Skeleto apsigimimų reikšmė žmogui šiuo metu nežinoma.

Atliekant poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimą, vaikingoms žiurkių patelėms gestacijos laikotarpiu iki jauniklių atsivedimo ir laktacijos sugirdant diroksimelio fumarato 40, 100 arba 400 mg/kg paros dozes, nustatytas per mažas patelės kūno svoris / lėtesnis svorio augimas bei pašaro suvartojimas, susiję su tuo, kad jaunikliai buvo mažesnio gimimo svorio ir kūno svorio / lėtesnio svorio augimo. Ekspozicija duodant DBPKP buvo maždaug 3 kartus didesnė nei monometilfumarato AUC, susidarantis vartojant diroksimelio fumarato DŽRD.

Toksinis poveikis gyvūnų jaunikliams

Atliekant toksinio poveikio žiurkių jaunikliams tyrimą, nuo 25 dienos po gimimo (DPG) iki 63 DPG (tai atitinka žmonių amžių nuo maždaug 2–3 metų iki lytinio brendimo) jaunikliams buvo sugirdoma diroksimelio fumarato. Šalia toksinio poveikio organams-taikiniams, įskaitant inkstus ir neliaukinę skrandžio dalį, pasireiškė poveikis kaulams, įskaitant mažesnius šlaunikaulio matmenis, masę bei tankį ir kaulų geometrijos pokyčius. Galimas poveikio kaulams ir mažesnio kūno svorio sąryšis, tačiau negalima atmesti ir tiesioginio poveikio. Ekspozicija duodant DBPKP buvo maždaug 1,4 karto didesnė nei monometilfumarato AUC, susidarantis suaugusiems pacientams vartojant diroksimelio fumarato DŽRD. Pokyčių kauluose reikšmė suaugusiems pacientams yra ribota. Reikšmė vaikų populiacijos pacientams nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Metakrilo rūgšties ir etilakrilato kopolimeras (1:1), A tipo
Krospovidonas, A tipo
Mikrokristalinė celiuliozė
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Trietilo citratas
Talkas
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Kalio chloridas
Karageninas

Atspaudas ant kapsulės (juodas rašalas)

Šelakas
Kalio hidroksidas
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

32 mėnesiai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukas su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir silicio dioksido gelio sausikliu.

Pakuotės dydis:

Pakuotė, kurioje yra 120 (1 buteliukas) arba 360 (3 buteliukai) skrandyje neirių kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1585/001

EU/1/21/1585/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. lapkričio 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

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

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

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

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

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

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

• Rizikos valdymo planas (RVP)

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vumerity 231 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
diroximeli fumaras

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

Kiekvienoje kapsulėje yra 231 mg diroksimelio fumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

120 skrandyje neirių kietųjų kapsulių
360 skrandyje neirių kietųjų kapsulių (3 × 120)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Netraiškyti ir nekramtyti.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Nenuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1585/001 120 skrandyje neirių kietųjų kapsulių
EU/1/21/1585/002 360 skrandyje neirių kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vumerity

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vumerity 231 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės
diroximeli fumaras

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

Kiekvienoje kapsulėje yra 231 mg diroksimelio fumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

120 skrandyje neirių kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Netraiškyti ir nekramtyti.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Nenuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1585/001 120 skrandyje neirių kietųjų kapsulių
EU/1/21/1585/002 360 skrandyje neirių kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Vumerity 231 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės diroksimelio fumaratas (*diroximeli fumaras*)

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Vumerity ir kam jis vartojamas

Kas yra Vumerity

Vumerity sudėtyje yra veikliosios medžiagos diroksimelio fumarato.

Kam Vumerity vartojamas

Vumerity vartojamas recidyvuojančiai remituojančiai išsėtinei sklerozei (IS) gydyti suaugusiems pacientams.

IS – tai ilgą laiką trunkanti liga, kuria sergant imuninės sistemos (natūralios organizmo apsaugos) veikla sutrinka ir ji pažeidžia centrinės nervų sistemos dalis (galvos ir nugaros smegenis bei akies regos nervą), sukeldama uždegimą, pažeidžiantį nervus ir juos supantį dangalą. Recidyvuojančiai-remituojančiai IS būdingi pasikartojantys nervų sistemos sutrikimo sustiprėjimai (paūmėjimai).

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

Kaip veikia Vumerity

Manoma, kad vaistas veikia sustiprindamas baltymo, vadinamo Nrf2, veikimą. Šis baltymas reguliuoja tam tikrus genus, gaminančius antioksidantus, kurie apsaugo ląsteles nuo pažeidimų. Tai padeda kontroliuoti imuninės sistemos veiklą ir sumažinti galvos smegenų ir nugaros smegenų pažeidimus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vumerity

Vumerity vartoti negalima

- jeigu yra alergija diroksimelio fumaratui, su juo susijusioms medžiagoms (vadinamoms fumaratais ar fumaro rūgšties esteriais) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei įtariama, kad sergate reta galvos smegenų infekcija, vadinama progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), arba jei PDL buvo patvirtinta.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

Jei manote, kad Jūsų IS blogėja (pvz., pasireiškia silpnumas ar regos pokyčiai) arba pastebite bet kokių naujų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti retos galvos smegenų infekcijos, vadinamos progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), simptomai. PDL yra sunki būklė, kuri gali sukelti sunkią negalią arba mirtį. Perskaitykite 4 šio lapelio skyriuje pateiktą informaciją „PDL ir sumažėjęs limfocitų skaičius“.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Vumerity, jeigu sergate:

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

Dažnas šalutinis poveikis yra odos paraudimas (paraudusi veido ar kūno oda). Sunkus paraudimas, pasireiškiantis su papildomais simptomais, gali būti sunkios alerginės reakcijos požymis. Jis buvo nustatytas nedaugeliui pacientų – žr. „Sunkios alerginės reakcijos“ 4 šio lapelio skyriuje. Jeigu odos paraudimas sukelia problemų, pasakykite gydytojui. Galbūt gydytojas galės Jums duoti tai gydančių vaistų.

Vumerity gali sukelti sunkią alerginę reakciją, kuri žinoma kaip padidėjusio jautrumo reakcija. Jums reikia žinoti visus svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį, kol vartojate Vumerity. Perskaitykite 4 šio lapelio skyriuje pateiktą informaciją „Sunkios alerginės reakcijos“.

Gydymo Vumerity metu, gali pasireikšti juostinė pūslelinė (*herpes zoster*). Kai kuriais atvejais pasitaikė sunkių komplikacijų. Jei įtariate, kad Jums pasireiškė bet kokie juostinės pūslelinės simptomai, **turite nedelsiant pranešti apie tai gydytojui**. Jie išvardyti 4 šio lapelio skyriuje.

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

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams ir paaugliams, nes patirties, įrodančios, kad Vumerity yra saugus ir veiksmingas šioje populiacijoje, yra nedaug.

Kiti vaistai ir Vumerity

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

ypač jei vartojate ar vartojote:

- vaistus, kurių sudėtyje yra **fumaro rūgšties esterių** (fumaratų);
- **vaistus, kurie veikia organizmo imuninę sistemą, įskaitant chemoterapiją, imunosupresantus arba kitus IS gydymui skiriamus vaistus;**
- **vaistus, kurie veikia inkstus, įskaitant kai kuriuos antibiotikus** (pvz., *aminoglikozidus*, skiriamus infekcijoms gydyti), **šlapimo išskyrimą skatinančias tabletes** (*diuretikus*), **tam tikrų rūšių skausmą malšinančius vaistus** (pvz., ibuprofeną ir panašius priešuždegiminius vaistus bei vaistus, išgytus be recepto) ir vaistus, kurių sudėtyje yra **ličio**;
- Vumerity vartojimas kartu su kai kurių tipų vakcinomis (*gyvosiomis vakcinomis*) gali sukelti infekciją, todėl jų reikėtų vengti. Gydytojas patars, ar reikia skiepytis kitų tipų vakcinomis (*negyvosiomis vakcinomis*).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, Jums negalima vartoti Vumerity prieš tai nepasitarus su gydytoju. Taip yra todėl, kad Vumerity gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Jei galite pastoti, turite naudoti patikimas kontracepcijos priemones.

Žindymas

Nežinoma, ar diroksimelio fumaratas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Gydytojas padės nuspręsti, ar turite nutraukti žindymą, ar Vumerity vartojimą. Tai daroma atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vumerity poveikis Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra tikėtinas.

3. Kaip vartoti Vumerity

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

Pradinė dozė

Rekomenduojama pradinė dozė yra po 231 mg (viena kapsulė) du kartus per parą. Šią pradinę dozę vartokite pirmąsias 7 dienas, o po to vartokite palaikomąją dozę.

Palaikomoji dozė

Rekomenduojama palaikomoji dozė yra po 462 mg (dvi kapsulės) du kartus per parą.

Vumerity skirtas vartoti per burną.

Nurykite visą kapsulę užgerdami trupučiu vandens. Kapsulės netraiškykite, nekramtykite ir jos turinio nebarstykite ant maisto, nes dėl to gali dažniau pasireikšti kai kurių šalutinių reiškinių.

Vumerity galite vartoti valgio metu arba nevalgius. Jeigu Jums pasireiškė šalutinis poveikis,

pavyzdžiui, odos paraudimas ar pilvo sutrikimai, vaisto vartojimas valgio metu gali palengvinti šiuos simptomus.

Ką daryti pavartojus per didelę Vumerity dozę?

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

Pamiršus pavartoti Vumerity

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei iki kitos įprastos dozės vartojimo vis dar lieka bent 4 valandų laikotarpis, galite suvartoti praleistą dozę. Priešingu atveju praleistos dozės nebegekite, o kitą įprastą dozę vartokite įprastu laiku.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Sunkus šalutinis poveikis

PDL ir sumažėjęs limfocitų skaičius

PDL dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis (dažnis nežinomas).

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

PDL simptomai gali būti panašūs į IS paūmėjimo simptomus. Simptomai gali apimti naujai pasireiškusį arba progresuojantį silpnumą vienoje kūno pusėje, nerangumą, regos, mąstymo arba atminties pokyčius, arba sumišimą ar asmenybės pokyčius, arba kalbos ir bendravimo sunkumus, truncančius ilgiau nei kelias dienas.

Todėl, jeigu manote, kad Jūsų IS pablogėja, arba pastebėjote kokių nors naujų simptomų, kol vartojate Vumerity, labai svarbu, kad kuo greičiau pasitartumėte su gydytoju. Taip pat pasikalbėkite su savo partneriu ar globėjais ir pasakykite jiems apie Jums taikomą gydymą. Gali išsivystyti simptomų, kurių patys nepastebėsite.

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

Sunkios alerginės reakcijos

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

Odos paraudimas yra labai dažnas šalutinis poveikis. Tačiau, jei paraudimą lydi raudonas išbėrimas arba dilgėlinė, o **taip pat** Jums pasireiškė bent vienas iš šių simptomų:

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

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

→ **Nedelsdami nutraukite Vumerity vartojimą ir kreipkitės į gydytoją**

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

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

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

- Vumerity vartojimo metu atliekant šlapimo tyrimą labai dažnai nustatoma medžiagų, vadinamų ketonais, kurios normaliai susidaro organizme;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius kraujyje (*limfocitopenija, leukopenija*). Dėl baltųjų kraujo ląstelių sumažėjimo organizmas gali blogiau kovoti su infekcija. Jei susirgote sunkia infekcija (pvz., plaučių uždegimu), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

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

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

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

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

- baltymai (*albuminas*) šlapime (*proteinurija*);
- kepenų fermentų (*ALT, AST*) aktyvumo kraujyje padidėjimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

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

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Vumerity

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vumerity sudėtis

Veiklioji medžiaga yra diroksimelio fumaratas.

Kiekvienoje kapsulėje yra 231 mg diroksimelio fumarato.

Pagalbinės medžiagos yra: kapsulės turinys: metakrilo rūgšties ir etilo akrilato kopolimeras (1:1), A tipo; krospovidonas, A tipo; mikrokristalinė celiuliozė; koloidinis bevandenis silicio dioksidas; trietilo citratas; talkas; magnio stearatas; kapsulės apvalkalas: hipromeliozė; titano dioksidas (E171); kalio chloridas; karageninas; atspaudas ant kapsulės: juodasis geležies oksidas (E172), šelakas, kalio hidroksidas.

Vumerity išvaizda ir kiekis pakuotėje

Vumerity 231 mg skrandyje neirios kietosios kapsulės yra baltos, ant jų juodu rašalu užrašyta „DRF 231 mg“.

Vumerity tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 120 arba 360 (3 × 120) kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Gamintojas

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

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