

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vumerity 231 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 231 mg диросимелов фумарат (diroximel fumarate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива твърда капсула

Бяла капсула, с размер 0 (с дължина приблизително 22 mm), с отпечатан с черно мастило надпис „DRF 231 mg“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vumerity е показан за лечение на възрастни пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС) (вж. точка 5.1 за важна информация относно популациите, за които е установена ефикасността).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на множествена склероза (МС).

Дозировка

Началната доза е 231 mg два пъти дневно. След 7 дни дозата трябва да се увеличи до препоръчителната поддържаща доза 462 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4).

Появата на зачервяване и стомашно-чревни нежелани реакции може да се намали при временно намаляване на дозата до 231 mg два пъти дневно. В рамките на 1 месец трябва да се възобнови приемът на препоръчителната поддържаща доза 462 mg два пъти дневно.

Ако пациентът пропусне една доза, не трябва да приема двойна доза. Пациентът може да приеме пропуснатата доза само ако между дозите има интервал от 4 часа. В противен случай пациентът трябва да изчака до следващата доза по график.

Специални популации

Старческа възраст

Въз основа на данни от неконтролирано проучване профилът на безопасност на диросимелов фумарат при пациенти на възраст ≥ 55 години изглежда сравним с този при пациенти на възраст < 55 години. В клиничните проучвания с диросимелов фумарат експозицията при пациенти на възраст 65 и повече години е ограничена и те не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 и повече години, за да се определи дали отговорът при тях е по различен в сравнение с по-младите пациенти (вж. точка 5.2). На базата на механизма на действие на активното вещество

няма теоретични основания да се изискват корекции на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Дългосрочната безопасност на диросимелфумарат не е проучвана при пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2). Диросимелов фумарат не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vumerity при деца и юноши на възраст от 10 години до по-малко от 18 години все още не са установени.

Няма съответна употреба на Vumerity при деца на възраст под 10 години за показанието пристъпно-ремитентна множествена склероза.

Начин на приложение

За перорално приложение

Капсулата Vumerity трябва да се поглъща цяла и интактна. Капсулите Vumerity не трябва да се чупят или дъвчат и капсулното съдържимо не трябва да се поръсва върху храна, тъй като ентеросолвентната капсула предотвратява дразнещите ефекти на капсулното съдържимо върху червата.

Vumerity може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). При пациентите, при които е възможно да има поява на зачервяване или стомашно-чревни нежелани реакции, приемът с храна може да подобри поносимостта (вж. точка 4.4 и 4.8).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или други естери на фумаровата киселина (вж. точка 4.5).

Подозирана или потвърдена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Диросимелфумарат и диметилфумарат се метаболизират до монометилфумарат при перорално приложение (вж. точка 5.2). Очаква се рисковете, свързани с диросимелфумарат, да са сходни с тези, съобщени за диметилфумарат дори ако не всички рискове, изброени по-долу, да са наблюдавани конкретно за диросимелфумарат.

Кръвни/лабораторни тестове

Промени в резултатите от бъбречните лабораторни тестове са наблюдавани в клинични проучвания при пациенти, лекувани с диметилфумарат (вж. точка 4.8). Клиничните последиствия от тези промени са неизвестни. Оценка на бъбречната функция (напр. креатинин, уреен азот в кръвта и при изследване на урината) се препоръчва преди започване на лечението, след 3 и 6 месеца лечение, на всеки 6 до 12 месеца след това, и както е клинично показано.

В резултат от лечението с диметилфумарат може да възникне лекарствено индуцирано увреждане на черния дроб, включващо повишение на чернодробните ензими (≥ 3 x горната граница на нормата (ГН)) и увеличение на нивата на общия билирубин (≥ 2 x ГН). Времето до първа поява може да бъде веднага, след няколко седмици или след по-дълъг период от време. След спиране на лечението се наблюдава отшумяване на нежеланите реакции. Препоръчва се преди започване на лечението и по време на лечението, както е клинично показано, да се прави оценка на нивата на серумните аминотрансфери (напр. аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST)) и нивата на общия билирубин.

Пациентите, лекувани с диноксимелфумарат, могат да развият лимфопения (вж. точка 4.8). Преди започване на лечението трябва да е налице актуална към момента пълна кръвна картина, включително лимфоцити. Ако се установи, че броят на лимфоцитите е под нормалния диапазон преди започване на лечението, трябва да се направи щателна оценка на възможните причини. Vumerity не е проучван при пациенти с предшестващи ниски стойности на броя на лимфоцитите и при лечението на тези пациенти е необходимо повишено внимание. При пациенти с тежка лимфопения (брой на лимфоцитите $< 0,5 \times 10^9/l$) не трябва да се започва лечение.

След започване на терапията трябва да се провеждат изследвания на пълната кръвна картина, включително на лимфоцитите, на всеки 3 месеца.

При пациенти с лимфопения се препоръчва да се подхожда с повишено внимание поради повишен риск от прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), както следва:

- Лечението трябва да се спре при пациенти с продължителна тежка лимфопения (брой на лимфоцитите $< 0,5 \times 10^9/l$), персистираща в продължение на повече от 6 месеца.
- При пациенти с продължително умерено намаляване на абсолютния брой на лимфоцитите от $\geq 0,5 \times 10^9/l$ до $< 0,8 \times 10^9/l$ в продължение на повече от 6 месеца, съотношението полза/риск от лечението трябва да се преоцени.
- При пациенти с брой на лимфоцитите под долната граница на нормата (ДН), дефинирана според референтния диапазон на местната лаборатория, се препоръчва редовно проследяване на абсолютния брой на лимфоцитите. Трябва да се вземат предвид допълнителните фактори, които могат в още по-голяма степен да повишат индивидуалния риск от ПМЛ (вж. подточката относно ПМЛ по-долу).

Броят на лимфоцитите трябва да се проследява до връщането им до нормални стойности (вж. точка 5.1). При нормални стойности и липса на алтернативни възможности за лечение решението дали да се започне или не отново прием на Vumerity след прекратяване на лечението трябва да се основава на клинична преценка.

Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)

Преди започване на лечение трябва да е налице изходно изображение от ЯМР (обикновено в рамките на 3 месеца) за справка. Необходимостта от допълнително изследване с ЯМР трябва да се преценява съгласно националните и местните препоръки. Изследванията с ЯМР може да се считат като част от мерките за повишено внимание при пациенти, за които се смята, че са изложени на повишен риск от ПМЛ. В случай на клинично съмнение за ПМЛ незабавно трябва да се проведе изследване с ЯМР с диагностична цел.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Съобщава се за развитие на ПМЛ при пациенти, лекувани с диметилфумарат (вж. точка 4.8). ПМЛ е опортюнистична инфекция, причинявана от вируса на John Cunningham (JCV), която може да бъде смъртоносна или да доведе до тежка инвалидност.

Наблюдавани са случаи на ПМЛ при употреба на диметилфумарат и други лекарствени продукти, съдържащи фумарати, при наличие на лимфопения (брой на лимфоцитите под долната граница на нормата [ДН]). Продължителната умерена до тежка лимфопения изглежда

увеличава риска от възникване на ПМЛ при диметилфумарат, но при пациенти с лека лимфопения рискът не може да бъде изключен.

Допълнителните фактори, които може да допринесат за повишаване на риска от развитие на ПМЛ при наличие на лимфопения, са:

- продължителност на лечението с Vumerity. Случаи на ПМЛ са настъпвали след приблизително 1 до 5 години лечение с диметилфумарат, макар точната връзка с продължителността на лечението да не е известна.
- значително намаляване на броя на CD4+ и особено на CD8+ Т клетките, които са важни за имунната защита (вж. точка 4.8), и
- предходна имunosупресивна или имуномодулаторна терапия (вж. по-долу).

Лекарите трябва да направят оценка на пациентите си, за да установят дали симптомите са показателни за неврологична дисфункция и, ако е така, дали тези симптоми са типични за МС или е възможно да се дължат на ПМЛ.

При първите признаци или симптоми, предполагащи ПМЛ, Vumerity трябва да се спре и да се извършат съответните диагностични оценки, включително определяне на ДНК на JCV в гръбначно-мозъчната течност (ГМТ) чрез метода за количествена полимеразна верижна реакция (polymerase chain reaction, PCR). Симптомите на ПМЛ могат да наподобяват рецидив на МС. Типичните симптоми, свързани с ПМЛ, са разнообразни, прогресират в продължение на дни до седмици и включват прогресираща слабост в едната страна на тялото или непохватност на крайниците, смущения на зрението и промени в мисленето, паметта и ориентацията, които водят до обърканост и личностни промени. Лекарите трябва да бъдат особено наблюдателни за появата на симптоми, предполагащи ПМЛ, които пациентът може да не забележи. Освен това пациентите трябва да бъдат съветвани да информират своя партньор или лицата, които се грижат за тях, за лечението си, тъй като те могат да забележат симптоми, за които пациентът не си дава сметка.

ПМЛ може да възникне само при наличие на JCV инфекция. Трябва да се има предвид, че влиянието на лимфопенията върху точността на серумния тест за анти-JCV антитела не е проучено при пациенти, лекувани с Vumerity. Необходимо е също така да се отбележи, че наличието на отрицателен тест за анти-JCV антитела (при наличие на нормален брой лимфоцити) не изключва възможността за последващо развитие на JCV инфекция.

Ако пациентът развие ПМЛ, лечението с Vumerity трябва да бъде окончателно прекратено.

Предходно лечение с имunosупресори или имуномодулатори

Не са провеждани проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на диноксимелфумарат при преминаване на пациенти от други болест-модифициращи терапии, на Vumerity. Възможно е предходна имunosупресивна терапия да допринесе за развитието на ПМЛ.

Случаи на ПМЛ са възникнали при пациенти, лекувани преди това с натализумаб, за който ПМЛ е установен риск. Лекарите трябва да са наясно, че при случаите на ПМЛ, възникнали след скорошно спиране на натализумаб, може да няма лимфопения.

Освен това повечето потвърдени случаи на ПМЛ при лечение с диметилфумарат са възникнали при пациенти с предходно имуномодулиращо лечение.

При превключване на пациенти от друга болест-модифицираща терапия на Vumerity полуживотът и механизмът на действие на тази лекарства трябва да се имат предвид с цел да се избегне адитивен имуноен ефект, като същевременно се намали рискът от повторно активиране на МС. Препоръчва се да се изследва пълната кръвна картина преди започване на лечение и периодически в хода на лечението (вж. „Кръвни/лабораторни тестове” по-горе).

Тежко бъбречно увреждане

Дългосрочната безопасност на диросимелфумарат не е проучвана при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане. Поради това трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обмисля лечение при тези пациенти (вж. точка 4.2 и 5.2).

Тежко чернодробно увреждане

Диросимелфумарат не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради това трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обмисля лечение при тези пациенти (вж. точка 4.2 и 5.2).

Тежко активно стомашно-чревно заболяване

Диросимелфумарат не е проучван при пациенти с тежко активно стомашно-чревно заболяване. Поради това трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обмисля лечение при тези пациенти.

Зачервяване

При основни клинични проучвания с диметилфумарат 3 от общо 2560 лекувани с диметилфумарат пациенти изпитват сериозни симптоми на зачервяване, които вероятно представляват реакция на свръхчувствителност или анафилактоидни реакции. Тези нежелани реакции не са животозастрашаващи, но водят до хоспитализация. Предписващите лекари и пациентите трябва да имат предвид тази възможност и да са наблюдателни в случай на поява на тежки реакции на зачервяване при употребата на Vumerity (вж. точка 4.2, 4.5 и 4.8).

Данните от проучвания при здрави доброволци предполагат, че свързаното с диметилфумарат зачервяване вероятно е медирано от простагландини. Един кратък курс на лечение със 75 mg ацетилсалицилова киселина без ентросолвентно покритие може да бъде полезен при пациенти, които страдат от непоносимо зачервяване (вж. точка 4.5). В две проучвания при здрави доброволци честотата на поява и тежестта на зачервяването намаляват в хода на периода на прилагане.

Анафилактични реакции

Съобщават се случаи на анафилаксия/анафилактоидна реакция след приложение на диметилфумарат при постмаркетингови условия. Симптомите могат да включват диспнея, хипоксия, хипотония, ангиоедем, обрив или уртикария. Механизмът на анафилаксия, индуцирана от диметилфумарат, е неизвестен. Тези реакции обикновено възникват след първата доза, но може също да възникнат във всеки момент по време на лечението и могат да бъдат сериозни и животозастрашаващи. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да прекратят приема на Vumerity и да потърсят незабавно медицинска помощ, ако получат признаци или симптоми на анафилаксия. Лечението не трябва да се подновява (вж. точка 4.8).

Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания фаза 3 с диметилфумарат честотата на инфекции (60% спрямо 58%) и сериозни инфекции (2% спрямо 2%) е сходна при пациенти, лекувани съответно с диметилфумарат или плацебо.

Диросимелфумарат проявява имуномодулиращи свойства (вж. точка 5.1).

Пациентите, получаващи Vumerity, трябва да бъдат инструктирани да съобщават на лекаря за симптоми на инфекции. Ако пациентът развие сериозна инфекция, трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението и съотношението полза/риск трябва да бъде преценено

преди възобновяване на лечението. Пациентите със сериозни инфекции не трябва да започват лечение до отзвучаване на инфекцията(ите).

Не се наблюдава повишена честота на сериозните инфекции при пациентите, лекувани с диметилфумарат, с брой на лимфоцитите $< 0,8 \times 10^9/l$ или $< 0,5 \times 10^9/l$. Ако лечението с Vumerity продължи при наличието на умерена до тежка продължителна лимфопения, рискът от опортюнистична инфекция, включително ПМЛ, не може да се изключи (вж. подточката относно ПМЛ).

Херпес зостер инфекции

Наблюдавани са случаи на херпес зостер при употребата на диросимелфумарат и диметилфумарат. Повечето случаи при диметилфумарат не са сериозни, но са съобщавани и сериозни случаи, включително дисеминирана херпес зостер инфекция, херпес зостер офталмикус, херпес зостер на ухото, херпес зостер с други усложнения на нервната система, херпес зостер с менингоенцефалит и херпес зостер с менингомиелит. Тези събития могат да настъпят по всяко време в хода на лечението. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на херпес зостер, особено когато е съобщавана съпътстваща лимфопения. Ако се развие херпес зостер, трябва да бъде приложено подходящото лечение. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти със сериозни инфекции до отшумяване на инфекцията (вж. точка 4.8).

Започване на лечението

Лечението трябва да се започне постепенно, за да се намали възможността за поява на зачервяване и стомашно-чревни нежелани реакции (вж. точка 4.2).

Синдром на Fanconi

Съобщавани са случаи на поява на синдром на Fanconi при лекарствен продукт, съдържащ диметилфумарат, в комбинация с други естери на фумаровата киселина. Ранното диагностициране на синдрома на Fanconi и прекъсването на лечението с Vumerity са важни за предотвратяване на развитието на бъбречно увреждане и остеомалация, тъй като синдромът обикновено е обратим. Най-важните признаци са протеинурия, глюкозурия (с нормални нива на кръвна захар), хипераминоацидурия и фосфатурия (възможно е да е едновременно с хипофосфатемия). Прогресията може да включва симптоми, като например полиурия, полидипсия и слабост в проксималните мускули. В редки случаи може да настъпи хипофосфатемична остеомалация с нелокализирани болки в костите, повишена алкална фосфатаза в серума и стрес фрактури. Важно е да се има предвид, че синдромът на Fanconi може да настъпи без нивата на креатинин да са повишени или скоростта на гломерулна филтрация да е ниска. В случай на неясни симптоми трябва да се има предвид синдромът на Fanconi и да се направят подходящи изследвания.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечението трябва да се избягва едновременното приложение на други естери на фумаровата киселина (локално или системно).

Диросимелфумарат не трябва да се прилага едновременно с диметилфумарат.

Не са идентифицирани потенциални рискове за взаимодействие от *in vitro* и/или *in vivo* проучвания по отношение на инхибиране на транспортери, от *in vitro* проучвания по отношение на инхибиране и индуциране на CYP или проучвания за свързването с протеини на диросимелфумарат и неговите основни метаболити - активния метаболит монометилфумарат (metabolite monomethyl fumarate, MMF) и неактивния метаболит 2-хидроксиетил сукцимид (2-hydroxyethyl succinimide, HES).

Ефекти на диметилфумарат върху други вещества

Въпреки че не са проучвани при диросимелов фумарат, *in vitro* проучванията по отношение на индуциране на СУР не показват взаимодействие между диметилфумарат и перорални контрацептиви. При *in vivo* проучване едновременното приложение на диметилфумарат с комбиниран перорален контрацептив (норгестимат и етинил естрадиол) не показва съответна промяна по отношение на експозицията на пероралния контрацептив. Не са провеждани проучвания за взаимодействията с перорални контрацептиви, съдържащи прогестогени, но не се очаква диросимелов фумарат да има ефект върху тяхната експозиция.

Антинеопластични, имуносупресивни или кортикостероидни терапии

Диросимелфумарат не е проучван в комбинация с антинеопластични или имуносупресивни терапии и следователно при съпътстващо приложение е необходимо повишено внимание. При клинични проучвания при множествена склероза съпътстващото лечение на пристъпите с кратък курс на интравенозно прилагани кортикостероиди не е свързано с клинично значимо повишаване на честотата на инфекции.

Ваксини

Съпътстващо приложение на неживи ваксини в съответствие с националните имунизационни календари може да се обмисли по време на терапията с Vumerity. В клинично проучване, включващо общо 71 пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС), пациентите приемащи диметилфумарат 240 mg два пъти дневно в продължение на най-малко 6 месеца (n = 38) или на непегилиран интерферон в продължение на най-малко 3 месеца (n = 33) постигат сравним имунен отговор (дефиниран като ≥ 2 -кратно увеличение от титъра преди ваксинацията до титъра след ваксинацията) към тетаничен токсид (сенсibiliзиращ антиген) и конюгирана менингококова полизахаридна С ваксина (неоантиген), докато имунният отговор към различните серотипове на неконюгирана 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (Т-независими антигени) варира и в двете групи на лечение. Положителен имунен отговор, дефиниран като ≥ 4 -кратно увеличение на титъра на антителата към трите ваксини, се постига от по-малко участници и в двете групи на лечение. Констатирани са малки числени разлики в отговора към тетаничен токсид и пневмококов полизахарид серотип 3 в полза на непегилирания интерферон.

Липсват клинични данни за ефикасността и безопасността на атенюираните ваксини при пациенти, приемащи диросимелфумарат. Живите ваксини може да са носители на повишен риск от клинична инфекция и не трябва да се прилагат при пациенти, освен ако, в изключителни случаи, този потенциален риск се сметне, че компенсира риска от непоставяне на ваксина на конкретния пациент.

Ефекти на други вещества върху диметилфумарат

Данните от проучвания при здрави доброволци предполагат, че свързаното с диметилфумарат зачервяване вероятно е медирано от простагландин. В две проучвания при здрави доброволци с приложение на 325 mg (или еквивалентна доза) ацетилсалицилова киселина без ентросолвентна обвивка 30 минути преди приема на диметилфумарат, прилагането в продължение на 4 дни и съответно в продължение на 4 седмици, не променя фармакокинетичния профил на диметилфумарат. Трябва да се имат предвид потенциалните рискове, свързани с терапията с ацетилсалицилова киселина, преди едновременното приложение с диросимелфумарат при пациенти с пристъпно-ремитентна МС. Дългосрочната непрекъсната употреба на ацетилсалицилова киселина (> 4 седмици) не е проучвана (вж. точка 4.4 и 4.8).

Съпътстваща терапия с нефротоксични лекарствени продукти (например аминогликозиди, диуретици, нестероидни противовъзпалителни средства или литий) може да повиши

потенциала за поява на нежелани реакции от страна на бъбреците (напр. протеинурия, вж. точка 4.8) при пациенти, приемащи диросимелфумарат (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на диросимелов фумарат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Диросимелфумарат не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват подходяща контрацепция (вж. точка 4.5). Диросимелфумарат трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост и ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали диросимелфумарат или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Vumerity, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на диросимелфумарат върху фертилитета при хора. Данни от проучвания на диросимелфумарат при животни не показват нарушен мъжки или женски фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vumerity не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

След перорално приложение диросимелов фумарат и диметилфумарат се метаболизират бързо до монометилфумарат преди да достигнат системното кръвообращение, като нежеланите реакции са сходни след метаболизиране.

Най-честите нежелани реакции при диметилфумарат са зачервяване (35%) и стомашно-чревни събития (т.е. диария 14%, гадене 12%, коремна болка 10%, болка в горната част на корема 10%). Най-често съобщаваните нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението с диметилфумарат, са зачервяване (3%) и стомашно-чревни реакции (4%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които се съобщават по-често при пациенти на диметилфумарат в сравнение с пациентите на плацебо, от две основни плацебо-контролирани клинични изпитвания фаза 3 и постмаркетинговия опит са представени в таблица 1.

Нежеланите реакции са представени като предпочитани термини по MedDRA според системно-органен клас (СОК) по MedDRA. Нежеланите реакции по-долу са представени в следните

категории по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органи класове по MedDRA	Нежелана реакция	Категория по честота
Инфекции и инфестации	Гастроентерит	Чести
	Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) ¹	С неизвестна честота
	Херпес зостер ¹	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфопения ^{1, 2}	Чести
	Левкопения	Чести
	Тромбоцитопения	Нечести
Нарушения на имунната система	Свърхчувствителност	Нечести
	Анафилаксия	С неизвестна честота
	Диспнея	С неизвестна честота
	Хипоксия	С неизвестна честота
	Хипотония	С неизвестна честота
	Ангиедем	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Усещане за парене	Чести
Съдови нарушения	Зачервяване ¹	Много чести
	Горещи вълни	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Ринорея	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Гадене	Много чести
	Болка в горната част на корема	Много чести
	Коремна болка	Много чести
	Повръщане	Чести
	Диспепсия	Чести
	Гастрит	Чести
	Стомашно-чревно нарушение	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аспартат аминотрансфераза ¹	Чести
	Повишена аланин аминотрансфераза ¹	Чести
	Лекарствено индуцирано увреждане на черния дроб	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус	Чести
	Обрив	Чести
	Еритема	Чести
	Алоpecia	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Протеинурия	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Усещане за горещина	Чести
Изследвания	Данни за кетонни тела в урината	Много чести
	Наличие на албумин в урината	Чести
	Намален брой на левкоцитите	Чести

¹ За допълнителна информация вижте „Описание на избрани нежелани реакции“

² Лимфопения се съобщава с честота „много чести“ в открито, неконтролирано проучване фаза 3 с диросимелфумарат

Описание на избрани нежелани реакции

Зачервяване

В плацебо-контролираните проучвания с диметилфумарат честота на случаите на зачервяване (34% спрямо 5%) и горещи вълни (7% спрямо 2%) се повишава съответно при пациенти, лекувани с диметилфумарат 240 mg два пъти дневно в сравнение с плацебо. Зачервяването обикновено се описва като „зачервяване“ или „горещи вълни“, но може да включва и други събития (напр. затопляне, почервяване, сърбеж и усещане за парене). Събитията на зачервяване, са с тенденция за поява в началото на курса на лечение (най-вече през първия месец), като при пациентите със зачервяване то може да продължи да се появява периодично в хода на лечението с диметилфумарат. При пациентите със зачервяване по-голямата част от събитията на зачервяване са леки до умерени по тежест. Общо 3% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, преустановяват лечението поради зачервяване. Честотата на случаите със сериозното зачервяване, което може да се характеризира като генерализирана еритема, обрив и/или пруритус, се наблюдава при по-малко от 1% от пациентите, лекувани с диметилфумарат (вж. точка 4.2, 4.4 и 4.5).

При двойнослепо изпитване фаза 3 на диросимелов фумарат (вж. точка 5.1) зачервяване и горещи вълни са съобщени при 32,8% и 1,6% от пациентите, лекувани с диросимелфумарат, и при 40,6% и 0,8% от пациентите, лекувани с диметилфумарат. Няма сериозни събития на зачервяване или прекъсвания поради зачервяване.

От страна на стомашно-чревния тракт

Честотата на стомашно-чревните събития (напр. диария [14% спрямо 10%], гадене [12% спрямо 9%], болка в горната част на корема [10% спрямо 6%], коремна болка [9% спрямо 4%], повръщане [8% спрямо 5%] и диспепсия [5% спрямо 3%]) е повишена при пациенти, лекувани с диметилфумарат, в сравнение с плацебо. Стомашно-чревните събития са с тенденция за поява в началото на курса на лечение (най-вече през първия месец), като при пациенти със стомашно-чревните събития, тези събития могат да продължат да се появяват периодично в хода на лечението с диметилфумарат. При по-голямата част от пациентите със стомашно-чревни събития тези събития са леки или умерени по тежест. Четири процента (4%) от пациентите, лекувани с диметилфумарат, преустановяват лечението поради стомашно-чревни събития. Честотата на сериозните стомашно-чревни събития, включително гастроентерит и гастрит, се наблюдава при 1% от пациентите, лекувани с диметилфумарат (вж. точка 4.4).

Стомашно-чревни нежелани реакции, съобщени в клинично проучване с диросимелфумарат и диметилфумарат, са представени в точка 5.1.

Чернодробна функция

Въз основа на данните от плацебо-контролирани проучвания с диметилфумарат, по-голямата част от пациентите с повишения на чернодробните трансаминази са със стойности < 3 пъти горната граница на нормата (ГГН). Увеличената честота на повишения на чернодробните трансаминази при пациенти, лекувани с диметилфумарат, спрямо плацебо, е наблюдавана най-вече през първите 6 месеца от лечението. Повишения на аланин аминотрансферазата и аспартат аминотрансферазата ≥ 3 пъти ГГН са наблюдавани съответно при 5% и 2% от пациентите на плацебо, и при 6% и 2% от пациентите, лекувани с диметилфумарат. Честотата на преустановяване на лечението поради повишени стойности на чернодробните трансаминази е < 1% и е подобна при пациентите, лекувани с диметилфумарат и при тези на плацебо. Повишения на трансаминазите ≥ 3 x ГГН със съпътстващи повишения на общия билирубин > 2 x ГГН, показателни за индуцирано от лекарството чернодробно увреждане, не са наблюдавани по време на плацебо-контролирани проучвания, но са съобщени при постмаркетинговия опит след приложение на диметилфумарат, които отзвучават при прекратяване на лечението.

Лимфопения

В отворено, неконтролирано проучване фаза 3 на дирохсимелфумарат лечението е прекратено при пациенти с потвърден брой на лимфоцитите $< 0,5 \times 10^9/l$, който персистира за ≥ 4 седмици.

При плацебо-контролираните проучвания с диметилфумарат по-голямата част от пациентите ($> 98\%$) имат нормални стойности на лимфоцитите преди започване на лечението. При лечение с диметилфумарат средният брой на лимфоцитите намалява през първата година с последващо достигане на плато. Броят на лимфоцитите намалява средно с приблизително 30% от изходната стойност. Средните стойности и медианата на броя на лимфоцитите остават в рамките на нормалните граници. Стойности за броя на лимфоцитите $< 0,5 \times 10^9/l$ са наблюдавани при $< 1\%$ от пациентите на плацебо и при 6% от пациентите, лекувани с диметилфумарат. Брой на лимфоцитите $< 0,2 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 1 пациент, лекуван с диметилфумарат и при нито един от пациентите на плацебо.

При клиничните проучвания (контролирани и неконтролирани) 41% от пациентите, лекувани с диметилфумарат, имат лимфопения (дефинирана при тези проучвания като $< 0,91 \times 10^9/l$). При 28% от пациентите е наблюдавана лека лимфопения (брой на лимфоцитите от $\geq 0,8 \times 10^9/l$ до $< 0,91 \times 10^9/l$); при 11% от пациентите е наблюдавана умерена лимфопения (брой на лимфоцитите от $\geq 0,5 \times 10^9/l$ до $< 0,8 \times 10^9/l$), персистираща в продължение на поне шест месеца; при 2% от пациентите е наблюдавана тежка лимфопения (брой на лимфоцитите $< 0,5 \times 10^9/l$), персистираща в продължение на поне шест месеца. В групата с тежка лимфопения броят на лимфоцитите на повечето пациенти остава $< 0,5 \times 10^9/l$ при продължаване на терапията.

В допълнение в неконтролирано проспективно постмаркетингово проучване на седмица 48 от лечението с диметилфумарат ($n = 185$) броят на CD4+ Т-клетки е умерено (брой $\geq 0,2 \times 10^9/l$ до $< 0,4 \times 10^9/l$) или значително ($< 0,2 \times 10^9/l$) понижен съответно при до 37% или 6% от пациентите, а на CD8+ Т-клетките е по-често понижен при до 59% от пациентите с брой $< 0,2 \times 10^9/l$ и при 25% от пациентите с брой $< 0,1 \times 10^9/l$.

В контролираните и неконтролираните клинични проучвания пациентите, които спират терапията с диметилфумарат с брой на лимфоцитите под долната граница на нормата (ДГН), са наблюдавани за възстановяване на броя на лимфоцитите до ДГН (вж. точка 5.1).

Инфекции, включително ПМЛ и опортюнистични инфекции

При лечение с диметилфумарат са съобщавани случаи на инфекции с вируса на John-Cunningham (JCV), причиняващ ПМЛ (вж. точка 4.4). ПМЛ може да бъде смъртоносна или да доведе до тежка инвалидност. При едно от клиничните изпитвания един пациент, приемащ диметилфумарат, е развил ПМЛ при наличие на продължителна тежка лимфопения (брой на лимфоцитите предимно $< 0,5 \times 10^9/l$ в продължение на 3,5 години) с летален изход. В постмаркетинговите условия ПМЛ е възниквала и при наличие на умерена и лека лимфопения ($> 0,5 \times 10^9/l$ до $< \text{ДГН}$, дефинирана според референтния диапазон на местната лаборатория).

При няколко случая на ПМЛ, при които към момента на поставяне на диагнозата ПМЛ са определени подгрупите Т-клетки, е установено, че броят на CD8+ Т-клетки е понижен до $< 0,1 \times 10^9/l$, а намаляването на броя CD4+ Т-клетки е вариало (в диапазона от $< 0,05$ до $0,5 \times 10^9/l$) и е корелирало повече с цялостната тежест на лимфопенията ($< 0,5 \times 10^9/l$ до $< \text{ДГН}$). Затова съотношението CD4+/CD8+ е увеличено при тези пациенти.

Продължителната умерена до тежка лимфопения изглежда увеличава риска от възникване на ПМЛ по време на лечение с дирохсимелфумарат, но при пациенти с лека лимфопения също възниква ПМЛ. Освен това повечето случаи на ПМЛ в постмаркетинговите условия са възникнали при пациенти на възраст > 50 години.

При употреба на диметилфумарат са съобщавани случаи на херпес зостер инфекции. В дългосрочно продължение на проучване, в което 1736 пациенти с МС са лекувани с диметилфумарат, приблизително 5% имат един или повече случая на херпес зостер, повечето от които по степен на тежест са леки до умерени. Повечето участници, включително тези със сериозна херпес зостер инфекция, имат брой на лимфоцитите над долната граница на нормата. При повечето пациенти със съпътстващ брой на лимфоцитите под ДГН лимфопенията е оценена като умерена или тежка. В постмаркетинговите условия повечето случаи на херпес зостер инфекция не са сериозни и отшумяват след лечение. Налични са ограничени данни за абсолютния брой на лимфоцитите (absolute lymphocyte count, ALC) при пациенти с херпес зостер инфекция в постмаркетинговите условия. Въпреки това, когато е съобщавана, лимфопенията при повечето пациенти е умерено тежка ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ до $< 0,8 \times 10^9/l$) или тежка ($< 0,5 \times 10^9/l$ до $0,2 \times 10^9/l$) (вж. точка 4.4).

Лабораторни отклонения

При плацебо-контролираните проучвания с диметилфумарат измерената стойност на кетонни тела в урината (1+ или повече) е по-висока при пациенти, лекувани с диметилфумарат (45%), в сравнение с плацебо (10%). Не са наблюдавани неблагоприятни клинични последици при клинични проучвания.

Нивата на 1,25-дихидроксивитамин D се понижават при пациентите, лекувани с диметилфумарат, спрямо плацебо (медиана на процентното понижение от изходното ниво след 2 години съответно 25% срещу 15%), а нивата на паратиреоидния хормон (ПТХ) се повишават при пациентите, лекувани с диметилфумарат, спрямо плацебо (медиана на процентното повишение от изходното ниво след 2 години съответно 29% срещу 15%). Средните стойности за двата параметъра остават в нормалния диапазон.

През първите 2 месеца от терапията се наблюдава преходно увеличение на средния брой еозинофили.

Педиатрична популация

Безопасността на диноксимелфумарат при педиатрични пациенти все още не е установена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Описаните симптоми в съобщените случаи на предозиране съответстват на известния профил на нежеланите реакции на продукта. Няма известни терапевтични интервенции, които да ускорят елиминирането на диноксимелфумарат, нито пък има известен антидот. В случай на предозиране е препоръчително да се започне симптоматично поддържащо лечение по клинични показания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, други имуносупресори. АТС код: L04AX09

Механизъм на действие

Механизмът, по който диноксимелов фумарат осъществява терапевтичните си ефекти при МС, не е напълно изяснен. Диноксимелов фумарат проявява действието си посредством основния си активен метаболит, монометилфумарат. Предклиничните проучвания показват, че фармакодинамичните отговори на монометилфумарат изглежда се медираат, поне частично, чрез активиране на транскрипционния път на ядрения фактор (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2). Доказано е, че диметилфумарат регулира възходящия път на Nrf2-зависими антиоксидантни гени при пациенти.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху имунната система

При клинични проучвания диметилфумарат демонстрира противовъзпалителни и имуномодулиращи свойства. Диметилфумарат и монометилфумарат (активният метаболит на диноксимелов фумарат и диметилфумарат) значимо намаляват активирането на имунните клетки и последващото освобождаване на провъзпалителни цитокини в отговор на възпалителни стимули и засяга лимфоцитните фенотипи чрез низходяща регулация на профилите на провъзпалителните цитокини (TH1, TH17) и ги отклонява към производство на противовъзпалителни вещества (TH2). По време на проучвания фаза 3 при пациенти с МС (DEFINE, CONFIRM и ENDORSE), лечението с диметилфумарат намалява средния брой на лимфоцитите с приблизително 30% от изходната им стойност в течение на първата година, с последващо плато. В тези проучвания пациентите, които спират терапията с диметилфумарат с брой на лимфоцитите под долната граница на нормата (ДГН, 910 клетки/mm³), са наблюдавани за възстановяване на броя на лимфоцитите до ДГН.

Фигура 1 показва дялът на пациентите, за които е изчислено, че ще достигнат ДГН, въз основа на метода Kaplan-Meier без продължителна тежка лимфопения. Изходната стойност на възстановяване (recovery baseline, RBL) е дефинирана като последния ALC по време на лечението преди спиране на диметилфумарат. Изчисленият дял на пациентите, възстановяващи се до ДГН (ALC $\geq 0,9 \times 10^9/l$) на Седмица 12 и Седмица 24, които имат лека, умерена или тежка лимфопения при RBL, е представен в Таблица 2, Таблица 3 и Таблица 4 с 95% точкови доверителни интервали. Стандартната грешка на изчислението по Kaplan-Meier на функцията на преживяемост е изчислена с използване на формулата на Greenwood.

Фигура 1: Метод на Kaplan-Meier; дял на пациентите с възстановяване до ≥ 910 клетки/mm³ ДГН от изходната стойност на възстановяване (RBL)

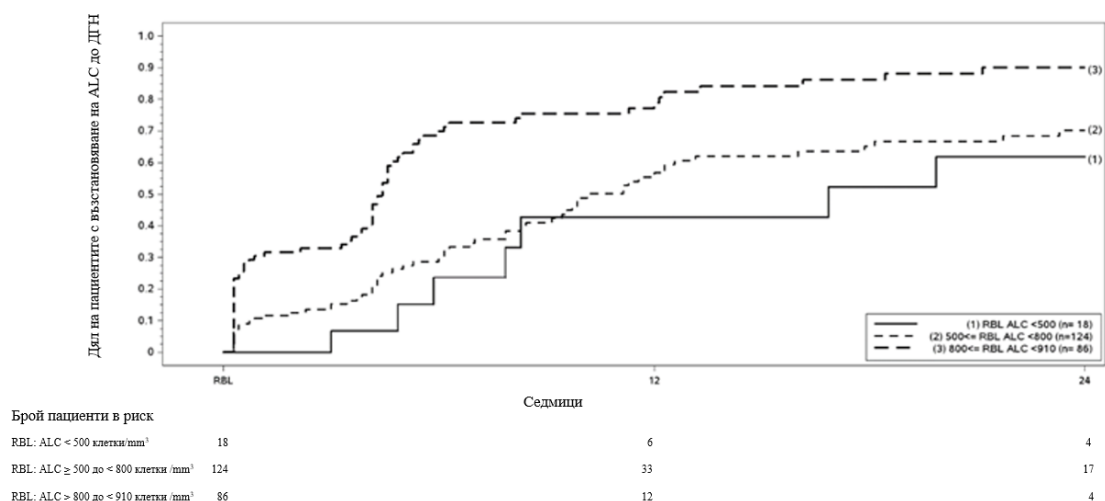


Таблица 2: Метод на Kaplan-Meier; дял на пациентите, за които е изчислено, че ще достигнат ДГН, лека лимфопения при изходната стойност на възстановяване (RBL), с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения

Брой пациенти с лека лимфопения ^a в риск	Изходно ниво N=86	Седмица 12 N=12	Седмица 24 N=4
Дял, достигачи ДГН (95% CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Пациенти с ALC < 910 и ≥ 800 клетки/mm³ при RBL с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения.

Таблица 3: Метод на Kaplan-Meier; дял на пациентите, за които е изчислено, че ще достигнат ДГН, умерена лимфопения при изходната стойност на възстановяване (RBL), с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения

Брой пациенти с умерена лимфопения ^a в риск	Изходно ниво N = 124	Седмица 12 N = 33	Седмица 24 N = 17
Дял, достигачи ДГН (95% CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Пациенти с ALC < 800 и ≥ 500 клетки/mm³ при RBL с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения.

Таблица 4: Метод на Kaplan-Meier; дял на пациентите, за които е изчислено, че ще достигнат ДГН, тежка лимфопения при изходната стойност на възстановяване (RBL), с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения

Брой пациенти с тежка лимфопения ^a в риск	Изходно ниво N =18	Седмица 12 N = 6	Седмица 24 N = 4
Дял, достигачи ДГН (95% CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Пациенти с ALC < 500 клетки/mm³ при RBL с изключение на пациенти с продължителна тежка лимфопения.

Клинична ефикасност и безопасност

При перорално приложение диросимелов фумарат и диметилфумарат, преди да достигнат системното кръвообръщение, се метаболизират бързо чрез естерази до същия активен метаболит монометилфумарат. Демонстрирана е съпоставимост между ФК на диросимелов фумарат и диметилфумарат чрез анализ на експозицията на монометилфумарат (вж. точка 5.2), поради което се очаква профилите на ефикасност да са сходни.

Клинични проучвания с диметилфумарат

Проведени са две 2-годишни, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (DEFINE с 1234 пациенти и CONFIRM с 1417 пациенти) при пациенти с ПРМС. Пациенти с прогресиращи форми на МС не са включени в тези проучвания.

Ефикасността (вж. таблицата по-долу) и безопасността са установени при пациенти със скор по разширената скала за статуса на инвалидност (Expanded Disability Status Scale, EDSS) от 0 до 5 включително, които имат поне 1 пристъп през годината преди рандомизацията или изображение на мозъка, получено чрез изследване с ядрено магнитен резонанс (ЯМР) в рамките на 6 седмици преди рандомизацията, показващо най-малко една усилена с гадолиний лезия (Gd⁺). Проучването CONFIRM съдържа заслепен за оценяващия (т.е. лекарят по проучването/изследователят, оценяващ отговора към проучваното лекарство, не знае кое е лекарството) референтен сравнителен лекарствен продукт – глатирамеров ацетат.

В DEFINE пациентите имат следните стойности на медианата на изходните характеристики: възраст – 39 години, продължителност на заболяването – 7 години, скор по EDSS – 2. Освен това 16% от пациентите имат скор по EDSS > 3,5 точки, 28% имат ≥ 2 пристъпа в предходната година, а 42% са получавали преди това други разрешени за употреба лекарства за МС. В кохортата с изследване с ЯМР 36% от включените в проучването пациенти имат Gd+ лезии на изходното ниво (среден брой на Gd+ лезиите – 1,4).

В CONFIRM пациентите имат следните стойности на медианата на изходните характеристики: възраст – 37 години, продължителност на заболяването – 6 години, скор по EDSS – 2,5. Освен това 17% от пациентите имат скор по EDSS > 3,5 точки, 32% имат ≥ 2 пристъпа в предходната година, а 30% са получавали преди това други разрешени за употреба лекарства за МС. В кохортата с изследване с ЯМР 45% от включените в проучването пациенти имат Gd+ лезии на изходното ниво (среден брой на Gd+ лезиите – 2,4).

В сравнение с плацебо пациентите, лекувани с диметилфумарат имат клинично значимо и статистически значимо намаление на резултата за първичната крайна точка в DEFINE – дял на участниците с пристъп за 2 години; и първичната крайна точка в CONFIRM – честота на пристъпите на годишна база (ARR) за 2-годишния период.

ARR за глатирамеров ацетат и плацебо е 0,286 и 0,401 съответно в CONFIRM и отговаря на намаление от 29% ($p = 0,013$).

	DEFINE		CONFIRM		
	Плацебо	Диметилфумарат 240 mg два пъти дневно	Плацебо	Диметилфумарат 240 mg два пъти дневно	Глатирамеров ацетат
Клинични крайни точки^a					
Брой на участниците	408	410	363	359	350
Честота на пристъпите на годишна база	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Съотношение на честотите (95% CI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Дял на участниците с пристъп	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Коефициент на риск (95% CI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Дял с потвърдена прогресия на инвалидността за 12-седмици	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Коефициент на риск (95% CI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Дял с потвърдено прогресиране на инвалидността за 24-седмици	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Коефициент на риск (95% CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)

	DEFINE		CONFIRM		
	Плацебо	Диметилфумарат 240 mg два пъти дневно	Плацебо	Диметилфумарат 240 mg два пъти дневно	Глатирам эров ацетат
Крайни точки за ЯМР^б					
Брой на участниците	165	152	144	147	161
Среден (медиана) брой нови или наново разширяващи се T2 лезии за 2 години	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Средно съотношение на лезиите (95% CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Среден (медиана) брой на Gd-усилващи лезии за 2 години	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Съотношение на шансовете (95% CI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Среден (медиана) брой на нови или хипоинтензивни T1 лезии за 2 години	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Средно съотношение на лезиите (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^аВсички анализи на клинични крайни точки са intent-to-treat; ^бЯМР анализът използва ЯМР кохорта

*Р-стойност < 0,05; **Р-стойност < 0,01; ***Р-стойност < 0,0001; #няма статистическа значимост

В отворено, неконтролирано, 8-годишно продължение на проучване (ENDORSE) са включени 1736 подходящи участници с РРМС от основните проучвания (DEFINE и CONFIRM).

Основната цел на проучването е да се оцени дългосрочната безопасност на диметилфумарат при пациенти с РРМС. От 1736 пациенти приблизително половината (909, 52%) са лекувани за 6 години или повече. 501 пациенти са лекувани непрекъснато с диметилфумарат 240 mg два пъти дневно във всичките 3 проучвания и 249 пациенти, които преди това са на плацебо в проучвания DEFINE и CONFIRM, получават лечение с 240 mg два пъти дневно в проучване ENDORSE. Пациентите, които получават непрекъснато лечение два пъти дневно, са лекувани за период до 12 години.

По време на проучването ENDORSE, повече от половината от всички пациенти, лекувани с диметилфумарат 240 mg два пъти дневно, не получават рецидив. При пациентите, лекувани непрекъснато два пъти дневно във всичките 3 проучвания, коригираният ARR е 0,187 (95% CI: 0,156; 0,224) в проучванията DEFINE и CONFIRM и 0,141 (95% CI: 0,119; 0,167) в проучването ENDORSE. При пациентите, третирани преди това с плацебо, коригираният ARR намалява от 0,330 (95% CI: 0,266; 0,408) в проучванията DEFINE и CONFIRM на 0,149 (95% CI: 0,116; 0,190) в проучването ENDORSE.

В проучването ENDORSE повечето от пациентите (> 75%) нямат потвърдена прогресия на инвалидността (измерена като трайна прогресия на инвалидността за 6 месеца). Сборните резултати от трите проучвания показват, че пациентите, лекувани с диметилфумарат, имат последователна и ниска степен на потвърдена прогресия на инвалидността, с леко повишение на средните EDSS скорове в ENDORSE. ЯМР оценките (до година 6, включително 752 пациенти, които преди това са включени в ЯМР кохортата на проучванията DEFINE и

CONFIRM показват, че по-голяма част от пациентите (приблизително 90%) са без Gd-усилващи лезии. През 6-те години коригираният среден брой на нови или новоразширяващи се T2 и нови T1 лезии на годишна база остава нисък.

Ефикасност при пациенти с висока активност на заболяването:

В проучванията DEFINE и CONFIRM е наблюдаван постоянен лечебен ефект по отношение на рецидивите в подгрупата пациенти с висока активност на заболяването, докато ефектът върху времето до трайна прогресия на инвалидността за 3 месеца не е ясно установен. Поради дизайна на проучванията високата активност на заболяването се определя, както следва:

- Пациенти с 2 или повече рецидива за една година и с една или повече Gd-усилващи лезии при ЯМР на мозъка (n = 42 в DEFINE; n = 51 в CONFIRM), или
- Пациенти, които не са се повлияли от пълен и адекватен курс (най-малко една година лечение) с бета-интерферон, имали са най-малко един рецидив през предходната година, докато са се лекували, и най-малко 9 T2-хиперинтензивни лезии при ЯМР на черепа или най-малко 1 Gd-усилваща лезия, или при пациенти с непроменена или повишена честота на рецидивите през предишната година в сравнение с предходните 2 години (n = 177 в DEFINE; n = 141 в CONFIRM).

Клинични проучвания с Vumerity

Стомашно-чревната поносимост на диросимелфумарат е оценена в рандомизирано, многоцентрово проучване фаза 3 (EVOLVE-MS-2) при 504 възрастни пациенти с ПРМС. Проучването включва 5-седмичен, двойнослеп период на лечение с две рамена на лечение. Пациентите имат 1-седмичен период на титриране и са рандомизирани (1:1) да получават диросимелфумарат 462 mg два пъти дневно (n = 253) или диметилфумарат 240 mg два пъти дневно (n = 251). Пациентите имат следните стойности на медиана на изходните характеристики: възраст – 44 години, продължителност на заболяването – 6 години, скор по EDSS – 2,5. В това проучване стомашно-чревната поносимост е изследвана с използване на Скалата за отделен стомашно-чревен симптом и неговото повлияване (Individual GI Symptom and Impact Scale, IGISIS), която оценява честотата, интензитета, първата поява, продължителността и повлияването на функцията на пет отделни стомашно-чревни симптома: гадене, повръщане, болка в горната част на корема, болка в долната част на корема и диария.

Като цяло стомашно-чревни нежелани реакции са наблюдавани при 34,8% от пациентите, лекувани с диросимелов фумарат, и при 49,0% от пациентите, лекувани с диметилфумарат. Общо лечението с диросимелов фумарат и диметилфумарат е прекратявано съответно при 1,6% и 6,0%. Прекратяване по причини, свързани със стомашно-чревната поносимост е съответно 0,8% и 4,8% за диросимелов фумарат и диметилфумарат. Появяващите се по време на лечението стомашно-чревни нежелани реакции ($\geq 5\%$) съответно при диросимелов фумарат и диметилфумарат са диария (15,4% и 22,3%), гадене (14,6% и 20,7%), болка в горната част на корема (6,7% и 15,5%), коремна болка (6,3% и 9,6%), болка в долната част на корема (5,9% и 6,8%), повръщане (3,6% и 8,8%).

Педиатрична популация

Ефикасността на Vumerity при педиатрични пациенти не е установена.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vumerity във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на МС (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение диметилфумарат претърпява бърза предсистемна хидролиза чрез естерази и се превръща основно в своя активен метаболит – монометилфумарат и основния неактивен метаболит – HES. Диметилфумарат не може да се определи количествено в плазмата след перорално приложение. Затова за всички фармакокинетични анализи, свързани с

дироксимелфумарат, са използвани плазмените концентрации на монометилфумарат. Фармакокинетичните данни са получени от 10 клинични проучвания при здрави доброволци, 2 проучвания при пациенти с МС и популационни ФК анализи. От фармакокинетичната оценка на експозицията на монометилфумарат става ясно, че 462 mg дироксимелфумарат и 240 mg диметилфумарат са биоеквивалентни при перорално приложение при възрастни; поради това се очаква дироксимелфумарат да има сходен общ профил на ефикасност и безопасност с този на диметилфумарат.

Абсорбция

Медианата на T_{max} на монометилфумарат е от 2,5 до 3 часа. Пиковата плазмена концентрация (C_{max}) и общата експозиция (AUC) се повишават пропорционално на дозата в проучвания дозов диапазон (от 49 mg до 980 mg). След приложение на дироксимелфумарат 462 mg два пъти дневно при пациенти с МС в EVOLVE-MS-1 средната C_{max} на монометилфумарат е 2,11 mg/l. Средната AUC_{last} след сутрешната доза е 4,15 mg.h/l. Средната дневна AUC в стационарно състояние (AUC_{ss}) на монометилфумарат е изчислена на 8,32 mg.h/l при пациенти с МС.

Едновременното приложение на дироксимелфумарат с храни с високо съдържание на мазнини и калории не оказва влияние върху AUC на монометилфумарат, но води до приблизително 44% намаление на C_{max} в сравнение със състояние на гладно. C_{max} на монометилфумарат при приложение с храни с ниско и средно съдържание на мазнини е намалена съответно с приблизително 12% и 25%.

Храната не оказва клинично значим ефект върху експозицията на монометилфумарат. Поради това Vumerity може да се приема със или без храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Привидният обем на разпределение (V_d) на монометилфумарат е между 72 l и 83 l при здрави участници след приложение на дироксимелфумарат. Свързването на монометилфумарат с човешките плазмени протеини е по-малко от 25% и не зависи от концентрацията.

Биотрансформация

При хора дироксимелфумарат се метаболизира екстензивно чрез естерази, които са повсеместно разпространени в стомашно-чревния тракт, кръвта и тъканите, след което постъпва в системното кръвообращение. При метаболизма на дироксимелфумарат чрез естерази се получават главно двата метаболита – активният метаболит монометилфумарат и неактивният метаболит HES.

Допълнителен метаболизъм се осъществява чрез естерази, последван от цикъла на трикарбоксилите киселини (tricarboxylic acid, TCA), без участие на системата на цитохром P450 (CYP). Другите получени метаболити на монометилфумарат в плазмата са фумарова киселина, лимонена киселина и глюкоза.

Елиминиране

Монометилфумарат се елиминира главно като въглероден диоксид в издишания въздух, като в урината се откриват само следи. Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) на монометилфумарат е приблизително 1 час и от плазмените експозиции на монометилфумарат при многократно приложение на дироксимелфумарат не се установява кумулиране. В проучване с диметилфумарат издишването на CO_2 е определено като основен път на елиминиране, чрез който се отстраняват приблизително 60% от дозата. Бъбречното и фекалното елиминиране са второстепенни пътища; допринасящи за отстраняване съответно на 15,5% и 0,9% от дозата.

HES се елиминира от плазмата, като $t_{1/2}$ е от 10,7 часа до 14,8 часа. HES се елиминира основно с урината.

Линейност

Експозицията на диметилфумарат се увеличава приблизително пропорционално на дозата при приложение на единична доза и при многократно приложение в проучвания дозов диапазон от 49 до 980 mg.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Телесното тегло е основната ковариата, като експозицията ($C_{\max}$ и AUC) на монометилфумарат се повишава при пациенти с по-ниско телесно тегло след приложение на диросимелфумарат. Не е наблюдаван ефект върху измерителите на безопасността и ефикасността, оценени в клинични проучвания. Поради това не са необходими корекции на дозата въз основа на телесното тегло.

Полът и възрастта не оказват статистически значимо влияние върху $C_{\max}$ и AUC на диросимелфумарат. Фармакокинетиката при пациенти на възраст 65 и повече години не е проучена.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на монометилфумарат след приложение на диросимелфумарат не е проучван. Фармакокинетичните параметри на монометилфумарат след приложение на диросимелфумарат корелират с телесното тегло. Поради това се очаква същата доза да води до по-висока експозиция при педиатрични пациенти с по-ниско телесно тегло в сравнение с възрастни. Фармакокинетичният профил на 240 mg диметилфумарат два пъти дневно е оценен в малко, отворено, неконтролирано проучване при пациенти с ПРМС на възраст от 13 до 17 години ($n = 21$). Фармакокинетиката на диметилфумарат при тези пациенти в юношеска възраст е в съответствие с наблюдаваната преди това при възрастни пациенти.

Раса и етническа принадлежност

Расата и етническата принадлежност не оказват влияние върху фармакокинетичния профил на монометилфумарат или HES след приложение на диросимелфумарат.

Бъбречно увреждане

При клинично проучване, изследващо ефекта на бъбречно увреждане върху фармакокинетичния профил на диросимелфумарат, при участниците с лека ($eGFR 60 - 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), умерена степен на бъбречно увреждане ($eGFR 30 - 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) или с тежка степен на бъбречно увреждане ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) няма клинично значими промени в експозицията на MMF. Експозицията на HES обаче се повишава със съответно 1,3; 1,8 и 2,7 пъти при лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.8). Липсват данни за дългосрочната употреба на диросимелов фумарат при пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Тъй като диметилфумарат и монометилфумарат се метаболизират чрез естерази без участие на системата на CYP450, при лица с чернодробно увреждане не е извършвано оценяване на фармакокинетиката (вж. точка 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология

Бъбречната токсичност при плъхове и маймуни включва тубулна дегенерация/некроза с регенерация, тубулна хипертрофия и/или интерстициална фиброза, увеличено тегло на бъбреците и функционални промени на клиничните паталогични параметри (обем, специфично тегло на урината и биомаркери на бъбречно увреждане). При проучвания за хроничната токсичност нежелани находки в бъбреците се наблюдават при експозиция на монометилфумарат, която е еквивалентна на AUC при максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD) на диросимелфумарат.

Стомашно-чревната токсичност при мишки и плъхове се състои от хиперплазия на лигавиците и хиперкератоза в негландуларния стомах (предстомах) и дванадесетопръстника. При маймуни лошата стомашно-чревна поносимост се характеризира със зависим от дозата емезис/повръщане, дразнене на стомаха, кървене и възпаление, както и диария. Тези находки се наблюдават при експозиция на монометилфумарат най-малко 2x AUC при MRHD на диросимелфумарат.

Сърдечно възпаление и некроза се наблюдават при три мъжки плъха в 91-дневното проучване за токсичност при плъхове при експозиция на монометилфумарат, която е 4x AUC при MRHD на диросимелфумарат. Тези находки, засягащи сърцето са установени също в други проучвания за токсичност при плъхове, включително нелекувани контроли, но не и при маймуни. Следователно тези сърдечни възпаления вероятно представляват влошаване на чести основни лезии при плъхове без да имат значение за хората.

Частично обратима дисплазия на епифизите на проксималния и дисталния фемур и проксималната тибия се наблюдава при маймуни в 91-дневното проучване за токсичност при експозиция на монометилфумарат, която е 15x AUC при MRHD на диросимелфумарат. Костната токсичност може да е свързана с предпубертетната възраст на маймуните, тъй като костното развитие е нарушено и при ювенилни плъхове (вж. по-долу), но не е засегнато при пониски дози в проучване за хронична токсичност при маймуни или зрели възрастни плъхове. Костните находки имат ограничено значение за възрастните пациенти при терапевтичната доза.

Токсичност за тестисите, състояща се в минимална дегенерация на епитела на семенните каналчета, повишена честота на образуване на гигантски сперматиди, леко намаление на сперматидите в тубулния епител и понижаване на теглото на тестисите, се наблюдава при див тип потомство на *rasH2* мишки. Тези находки се наблюдават при експозиция на монометилфумарат, която е 15 x AUC при MRHD на диросимелфумарат, което има ограничено значение за хората при терапевтичната доза.

Генотоксичност

In vitro и *in vivo* проучванията с диросимелфумарат не предоставят доказателства за клинично значим генотоксичен потенциал.

Канцерогенеза

Диросимелфумарат е изследван чрез трансгенен биоанализ при трансгенни *rasH2* мишки и 2-годишен биоанализ при плъхове. Диросимелфумарат не е канцерогенен при трансгенни мишки и женски плъхове, но повишава честотата на тестикуларен аденом на клетките на Leydig при 150 mg/kg/ден при мъжки плъхове (експозицията на монометилфумарат е приблизително 2x по-висока, отколкото AUC при MRHD). Значението на тези находки по отношение на риска за хора е неизвестно.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Дироксимелфумарат не уврежда мъжкия или женския фертилитет при плъхове при експозиция на монометилфумарат, която е приблизително 7× AUC при MRHD на дироксимелфумарат.

При плъхове, на които е прилаган перорално дироксимелфумарат по време на периода на органогенезата при дози от 40, 100 и 400 mg/kg/ден, са наблюдавани по-ниско телесно тегло на фетуса и вариации на феталната скелетна осификация при токсична за майката доза 400 mg/kg/ден дироксимелфумарат. Експозицията при нивото без наблюдавани нежелани ефекти (no observed adverse effect level, NOAEL) е приблизително 2× AUC на монометилфумарат при MRHD на дироксимелфумарат.

При зайци, на които е прилаган перорално дироксимелфумарат по време на периода на органогенезата при дози 50, 150 и 350 mg/kg/ден, е наблюдавано увеличение на скелетните малформации (аномалия на вертебралните центрове, тежка форма на изкривяване на гръдната кост и вертебрална аномалия със свързана аномалия на ребро) при ≥ 150 mg/kg/ден. При 350 mg/kg/ден възниква и увеличение на скелетните вариации, абортите, по-висока честота на постимплационна загуба и съответно намаление на феталната жизнеспособност, които вероятно са свързани с токсичността при майката. Експозицията при NOAEL е приблизително 2× AUC на монометилфумарат при MRHD на дироксимелфумарат. Понастоящем значението на скелетните малформации за хора не е известно.

При проучване за пре- и постнаталното развитие при бременни плъхове, на които се прилага дироксимелфумарат при перорални дози от 40, 100 или 400 mg/kg/ден по време на гестационния период до раждането и лактацията, се наблюдават намалено тегло на майката, по-малко наддаване на тегло и намалена консумацията на храна, свързани с понижено тегло на малките при раждането и понижено телесно тегло/наддаване на тегло при тях. Експозицията при NOAEL е приблизително 3× AUC на монометилфумарат при MRHD на дироксимелфумарат.

Токсичност при ювенилни животни

В проучване за токсичност при ювенилни плъхове дироксимелов фумарат се прилага перорално от постнатален ден (postnatal day, PND) 25 до PND 63, отговарящо на приблизително 2-3 годишна възраст до пубертета при хора. В допълнение към токсичността в таргетните органи бъбреци и негландуларен стомах наблюдавани са също нежелани ефекти върху костите, включително намален размер, маса и плътност на фемура, както и промени в костната геометрия. Възможна е връзка между ефектите върху костите и по-ниското телесно тегло, но не може да се изключи и наличие на директен ефект. Експозицията при NOAEL е приблизително 1,4× AUC на монометилфумарат при MRHD на дироксимелфумарат за възрастни пациенти. Костните находки са с ограничено значение при възрастни пациенти. Значението за педиатрични пациенти не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1: 1) тип А
Кросповидон тип А
Целулоза, микрокристална
Силициев диоксид, колоиден безводен
Триетилцитрат
Талк
Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Калиев хлорид
Карагенан

Надпис върху капсулата (черно мастило)

Шеллак
Калиев хидроксид
Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

32 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова, защитена от деца капачка и сушител силикагел.

Вид опаковка:

Опаковки по 120 (1 бутилка) или 360 (3 бутилки) стомашно-устойчиви твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1585/001
EU/1/21/1585/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 Ноември 2021 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vumerity 231 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
дироксимелов фумарат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 231 mg дироксимелов фумарат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 стомашно-устойчиви твърди капсули
360 стомашно-устойчиви твърди капсули (3x120)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Да не се чупят или дъвчат.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C.
Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1585/001 120 стомашно-устойчиви твърди капсули
EU/1/21/1585/002 360 стомашно-устойчиви твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vumerity

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vumerity 231 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
дироксимелов фумарат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 231 mg дироксимелов фумарат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 стомашно-устойчиви твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Да не се чупят или дъвчат.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C.
Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1585/001 120 стомашно-устойчиви твърди капсули
EU/1/21/1585/002 360 стомашно-устойчиви твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vumerity 231 mg стомашно-устойчиви твърди капсули дироксимелов фумарат (diroximel fumarate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vumerity и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vumerity
3. Как да приемате Vumerity
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vumerity
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vumerity и за какво се използва

Какво представлява Vumerity

Vumerity съдържа активното вещество дироксимелов фумарат.

За какво се използва Vumerity

Vumerity се използва за лечение на пристъпно-ремитентна множествена склероза (МС) при възрастни пациенти.

МС е хронично заболяване, при което имунната система (естествените защитни сили на организма) не функционира правилно и атакува части от централната нервна система (мозъка, гръбначния мозък и очния нерв), предизвикващо възпаление, което уврежда нервите и обвивката около тях. Пристъпно-ремитентната МС се характеризира с повтарящи се пристъпи (рецидиви) от страна на нервната система. Симптомите са различни при отделните пациенти, но обикновено включват трудности при ходене, чувство за загуба на равновесие и зрителни нарушения (например замъглено или двойно виждане). Тези симптоми могат да изчезнат напълно, когато пристъпът приключи, но някои проблеми могат да останат.

Как действа Vumerity

Смята се, че лекарството действа като повишава активността на протеин, наречен „Nrf2“, който регулира определени гени, произвеждащи т.нар. „антиоксиданти“, участващи в защитата на клетките от увреждане. Това спомага за контролиране на активността на имунната система и намалява увреждането на главния и гръбначния мозък.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vumerity

Не приемайте Vumerity

- ако сте алергични към диоксимелов фумарат, сродни вещества (наречени **фумарати или естери на фумарова киселина**) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако има съмнение че имате **рядка инфекция на мозъка, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)** или ако ПМЛ е била потвърдена.

Предупреждения и предпазни мерки

Лечението с Vumerity може да повлияе върху **броя на белите кръвни клетки, на бъбреците и черния Ви дроб**. Преди да започнете лечението с Vumerity, Вашият лекар ще Ви направи изследване на кръвта, за да определи броя на белите Ви кръвни клетки и да провери дали бъбреците и черният Ви дроб функционират добре. Лекарят ще провежда тези изследвания периодично по време на лечението. Ако броят на белите Ви кръвни клетки намалее по време на лечението, Вашият лекар може да реши да назначи допълнителни изследвания или да прекъсне лечението Ви.

Ако смятате, че Вашата МС се влошава (напр.имате слабост или промени в зрението) или ако забележите нови симптоми, говорете с Вашия лекар веднага, защото те може да са симптоми на **рядка инфекция на мозъка, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)**. ПМЛ е сериозно заболяване, което може да доведе до тежка инвалидност или смърт. Прочетете информацията за „ПМЛ и понижаване на броя на лимфоцитите“ в точка 4 на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Vumerity, ако имате:

- сериозна **инфекция** (например пневмония).
- тежко **бъбречно** заболяване
- тежко **чернодробно** заболяване
- заболяване на **стомаха** или **червата**

Зачервяването (на лицето и тялото) е честа нежелана реакция. Сериозното зачервяване с допълнителни симптоми може да е признак на тежка алергична реакция и е наблюдавано при малък брой пациенти – вижте „Тежки алергични реакции“ в точка 4 на тази листовка. Говорете с Вашия лекар, ако получите зачервяване, което предизвиква проблеми, тъй като лекарят може да Ви даде лекарство за лечението му.

Vumerity може да предизвика сериозна алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност. Трябва да знаете за всички важни признаци и симптоми, за които да следите, докато приемате Vumerity. Прочетете информацията за „Тежки алергични реакции“ в точка 4 на тази листовка.

При лечението с Vumerity може да се появи херпес зостер. В някои случаи са настъпвали сериозни усложнения. **Трябва да информирате Вашия лекар** незабавно, ако подозирате, че имате симптоми на херпес зостер. Тези симптоми са изброени в точка 4 на тази листовка.

Съобщавано е рядко, но тежко бъбречно увреждане (синдром на Фанкони) при лекарство, съдържащо активни вещества с подобна структура (диметилфумарат, в комбинация с други естери на фумаровата киселина). Ако забележите, че отделяте повече урина, по-жадни сте и пиете повече течности от обичайното, или ако мускулите Ви изглеждат по-слаби, счупите кост или просто имате болки, обадете се на Вашия лекар възможно най-скоро, за да може това да се проучи по-подробно.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши, тъй като опитът с него е ограничен, за да се определи до колко безопасен и ефикасен е Vumerity в тази популация.

Други лекарства и Vumerity

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-конкретно:

- лекарства, които съдържат **естери на фумаровата киселина** (фумарати)
- **лекарства, които повлияват имунната система на организма**, включително **химиотерапия, средства, потискащи имунната система или други лекарства, използвани за лечение на МС**
- **лекарства, които засягат бъбреците, включително някои антибиотици** (например *аминогликозиди*, използвани за лечение на инфекции), **„отводняващи таблетки”** (*диуретици*), **някои видове болкоуспокояващи** (например ибупрофен и други подобни противовъзпалителни средства, както и лекарства, закупени без рецепта от лекар) и лекарства, съдържащи **литий**
- Приемът на Vumerity с определени видове ваксини (*живи ваксини*) може да предизвика инфекция и следователно трябва да се избягва. Вашият лекар ще Ви посъветва дали трябва да се прилагат други видове ваксини (*неживи ваксини*).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не използвайте Vumerity, ако сте бременна, освен ако сте обсъдили това с Вашия лекар. Причината за това е че Vumerity може да увреди бебето преди то да се роди. Ако има възможност да забременеете, трябва да използвате надеждна контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали диросимелфумарат или неговите метаболити преминават в кърмата. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали трябва да спрете да кърмите, или да спрете да използвате Vumerity. Това включва преценка за ползата от кърменето за детето Ви спрямо ползата от терапията за Вас.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Vumerity да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Vumerity

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Начална доза

Препоръчителната начална доза е 231 mg (една капсула) два пъти дневно. Приемайте тази начална доза през първите 7 дни, след това преминете на поддържащата доза.

Поддържаща доза

Препоръчителната поддържаща доза е 462 mg (две капсули) два пъти дневно.

Vumerity е за перорално приложение.

Поглъщайте всяка капсула цяла с малко вода. Не трябва да чупите, дъвчете или да поръсвате съдържанието на капсулата върху храна, тъй като това може да увеличи някои нежелани реакции.

Можете да приемате Vumerity с храна или на гладно. Ако имате нежелани реакции, като зачервяване или стомашни проблеми, приемането с храна може да намали тези симптоми.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vumerity

Ако сте приели твърде много капсули, **уведомете незабавно Вашия лекар**. Възможно е да получите нежелани реакции, подобни на описаните по-долу в точка 4.

Ако сте пропуснали да приемете Vumerity

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако все още остават най-малко 4 часа до следващата планирана доза, можете да приемете пропуснатата доза. В противен случай не приемайте пропуснатата доза и приемете следващата планирана доза по обичайното време.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

ПМЛ и намален брой на лимфоцитите

От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата на ПМЛ (с неизвестна честота).

Vumerity може да намали броя на лимфоцитите (вид бели кръвни клетки). Наличието на намален брой бели кръвни клетки може да повиши риска от инфекция при Вас, включително риска от рядка инфекция на мозъка, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). ПМЛ може да доведе до тежка инвалидност или смърт. ПМЛ е настъпвала след 1 до 5 години лечение с лекарство, съдържащо сродното вещество диметилфумарат, и затова Вашият лекар трябва да продължи да следи броя на Вашите бели кръвни клетки в хода на лечението Ви, а Вие трябва да наблюдавате за потенциални симптоми на ПМЛ, както са описани по-долу. Рискът от развитие на ПМЛ може да е по-висок, ако преди сте приемали лекарство, което потиска имунната система на организма.

Симптомите на ПМЛ могат да наподобяват пристъп на МС. Те могат да включват новопоявила се или влошаваща се слабост в едната страна на тялото; непохватност; промени в зрението, мисленето или паметта; обърканост, промени на личността или затруднения в говора и общуването, траещи повече от няколко дни.

Затова е много важно да разговаряте възможно най-скоро с Вашия лекар, ако смятате, че

заболяването МС се влошава при Вас или забележите нови симптоми, докато се лекувате с Vumerity. Разговаряйте с Вашия партньор или с лицата, които се грижат за Вас, и им кажете за лечението си. Може да се развият симптоми, които Вие самите да не забележите.

→ **Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако изпитвате който и да е от тези симптоми**

Тежки алергични реакции

От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата на тежките алергични реакции (с неизвестна честота).

Зачервяването е много честа нежелана реакция. Въпреки това, ако зачервяването е придружено от червен обрив или уртикария и имате който и да е от следните симптоми:

- оток на лицето, устните, устата или езика (*ангиоедем*)
- хрипове, затруднено дишане или задух (*диспнея, хипоксия*)
- замайване или загуба на съзнание (*хипотония*)

това може да са признаци на тежка алергична реакция (*анафилаксия*)

→ **Спрете приема на Vumerity и се свържете незабавно с лекар**

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- почервяване на лицето или тялото, усещане за затопляне, горещина, парене или сърбеж (*зачервяване*)
- редки изпражнения (*диария*)
- прилошаване (*гадене*)
- болка в стомаха или спазми

Вещества, наречени кетони, които се произвеждат естествено в организма, много често се установяват при изследвания на урината по време на приема на Vumerity.

Говорете с Вашия лекар как да се справите с тези нежелани реакции. Вашият лекар може да намали дозата Ви. Не намалявайте дозата си, освен ако лекарят не Ви каже да го направите.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- възпаление на лигавицата на червата (*гастроентерит*)
- повръщане
- лошо храносмилане (*диспепсия*)
- възпаление на лигавицата на стомаха (*гастрит*)
- проблеми от страна на храносмилателната система (*стомашно-чревна нарушение*)
- усещане за парене
- горещи вълни, усещане за горещина
- сърбеж по кожата (*пруритус*)
- обрив
- розови или червени петна по кожата (*еритема*)
- загуба на коса (*алопеция*)

Нежелани реакции, които може да се установят при изследвания на кръвта или урината Ви

- белтъци (*албумин*) в урината (*протеинурия*)
- повишаване на нивата на чернодробните ензими (*АЛАТ, АСАТ*) в кръвта
- ниски нива на белите кръвни клетки (*лимфопения, левкопения*) в кръвта. Намаленият брой на белите кръвни клетки може да означава, че организмът Ви е по-малко способен да се

бори с инфекции. Ако имате сериозна инфекция (като пневмония), незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- алергични реакции (*свръхчувствителност*)
- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 души)

- увреждане на черния дроб, дължащо се на лекарство, и повишение на нивата на чернодробните ензими, измерени при кръвни изследвания (*АЛАТ или АСАТ в комбинация с билирубин*)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- херпес зостер със симптоми, като например мехури, парене, сърбеж или болка по кожата, обикновено от едната страна на горната част на тялото или лицето, и други симптоми, като треска и слабост през ранните фази на инфекцията, последвани от скованост, сърбеж или червени петна и силна болка
- хрема (*ринорея*)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vumerity

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vumerity

Активно вещество: диноксимелов фумарат

Всяка капсула съдържа 231 mg диноксимелов фумарат.

Други съставки: капсулно съдържимо: съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1) тип А, кросповидон тип А; микрокристална целулоза; колоиден безводен силициев диоксид; триетилцитрат; талк; магнезиев стеарат; състав на капсулата: хипромелоза; титанов диоксид (E171); калиев хлорид; карагенан; надпис върху капсулата (черно мастило): черен железен оксид (E172); шеллак; калиев хидроксид.

Как изглежда Vumerity и какво съдържа опаковката

Vumerity 231 mg стомашно-устойчиви твърди капсули са бели, с отпечатан с черно мастило надпис „DRF 231 mg“.

Vumerity се предлага в опаковки, съдържащи 120 капсули или 360 (3x120) капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ЕВОФАРМА ЕООД
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 9880

Danmark

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

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

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: +3572 2765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.