

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά
Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg:

Κάθε καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg:

Κάθε καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικό καψάκιο, σκληρό

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg: σκληρά καψάκια ζελατίνης, μήκος: 19 mm, με λευκό σώμα και κέλυφος ανοιχτού πράσινου χρώματος, με τυπωμένη την ένδειξη «120 mg» στο σώμα.

Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg: σκληρά καψάκια ζελατίνης, μήκος: 23 mm, ανοιχτού πράσινου χρώματος, με τυπωμένη την ένδειξη «240 mg» στο σώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dimethyl fumarate Polpharma ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 13 ετών και άνω με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΥΔΠΣ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Η δόση έναρξης είναι 120 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από 7 ημέρες, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται στη συνιστώμενη δόση συντήρησης των 240 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Η προσωρινή μείωση της δόσης στα 120 mg δύο φορές την ημέρα ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίασης και γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Εντός 1 μηνός, θα πρέπει να ξαναρχίσει η συνιστώμενη δόση συντήρησης των 240 mg δύο φορές την ημέρα.

Το Dimethyl fumarate Polpharma θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Για τους ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να εκδηλώσουν ερυθρίαση ή γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η λήψη Dimethyl fumarate Polpharma με το φαγητό ενδέχεται να βελτιώσει την ανεκτικότητα (βλ.

παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στις κλινικές μελέτες του φουμαρικού διμεθυλεστέρα υπήρχε περιορισμένη έκθεση ασθενών ηλικίας 55 ετών και άνω, ενώ δεν συμπεριλαμβανόταν επαρκής αριθμός ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω, ώστε να προσδιοριστεί εάν αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας, δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής της δόσης σε ηλικιωμένους.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή νεφρική ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία είναι η ίδια σε ενήλικες και σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 13 ετών και άνω. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2.

Είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 10 και 12 ετών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φουμαρικού διμεθυλεστέρας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από του στόματος.

Το καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Το καψάκιο ή το περιεχόμενό του δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται, να διαιρείται, να διαλύεται, να απομυζείται ή να μασιέται, καθώς η εντερική επικάλυψη των κόκκων αποτρέπει τις ερεθιστικές επιδράσεις στο έντερο.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υποψία προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) ή επιβεβαιωμένη PML.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εξετάσεις αίματος/εργαστηριακές εξετάσεις

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

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

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

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

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

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

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

Μαγνητική τομογραφία (MRI)

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

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

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

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

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

- η διάρκεια της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Περιστατικά PML εμφανίστηκαν μετά από περίπου 1 έως 5 έτη θεραπείας, ωστόσο η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας δεν

- είναι γνωστή.
- οι σημαντικές μειώσεις του αριθμού των CD4+ και ειδικά των CD8+ T λεμφοκυττάρων, τα οποία είναι σημαντικά για την ανοσολογική άμυνα (βλ. παράγραφο 4.8) και
 - η προηγούμενη ανοσοκατασταλτική ή ανοσοτροποποιητική θεραπεία (βλ. παρακάτω).

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

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

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

Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει PML, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φουμαρικού διμεθυλεστέρα κατά τη μετάβαση ασθενών από άλλες θεραπείες τροποποιητικής της νόσου σε φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Η συμβολή προηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην εκδήλωση της PML σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα είναι πιθανή.

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

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

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

Σοβαρή νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή σοβαρή ηπατική

δυσλειτουργία, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Σοβαρή ενεργή νόσος του γαστρεντερικού

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή νόσο του γαστρεντερικού, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών.

Ερυθρίαση

Σε κλινικές δοκιμές, 34% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν φουμαρικό διμεθυλεστέρα παρουσίασαν ερυθρίαση. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν ερυθρίαση, αυτή ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Δεδομένα από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα ερυθρίαση είναι πιθανό να μεσολαβείται από προσταγλανδίνες. Ένας βραχύς κύκλος θεραπείας με 75 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη μπορεί να είναι επωφελής σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανεκτή ερυθρίαση (βλ. παράγραφο 4.5). Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, μειώθηκε η εμφάνιση και η σοβαρότητα της ερυθρίασης για το διάστημα της περιόδου χορήγησης δόσης.

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

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

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

Λοιμώξεις

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η επίπτωση των λοιμώξεων (60% έναντι 58%) και των σοβαρών λοιμώξεων (2% έναντι 2%) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Ωστόσο, λόγω των ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων του φουμαρικού διμεθυλεστέρα (βλ. παράγραφο 5.1), εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα και θα πρέπει να επαναξιολογηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φουμαρικό διμεθυλεστέρα θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τα συμπτώματα των λοιμώξεων στον γιατρό. Οι ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα μέχρι την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(εων).

Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με αριθμούς λεμφοκυττάρων $<0,8 \times 10^9/l$ ή $<0,5 \times 10^9/l$ (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν η θεραπεία συνεχιστεί παρουσία μέτριας έως σοβαρής παρατεταμένης λεμφοπενίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ευκαιριακής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της PML (βλ. παράγραφο 4.4 υποπαράγραφο PML).

Λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα

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

Έναρξη της θεραπείας

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

Σύνδρομο Fanconi

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στους παιδιατρικούς ασθενείς, το προφίλ ασφάλειας είναι ποιοτικά παρόμοιο με των ενηλίκων και κατά συνέπεια οι προειδοποιήσεις και προφυλάξεις ισχύουν και για τους παιδιατρικούς ασθενείς. Για ποσοτικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας, βλ. παράγραφο 4.8.

Εκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) σε κάθε καψάκιο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Η συγχορήγηση μη ζώντων εμβολίων σύμφωνα με τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμών θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 71 ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, οι ασθενείς υπό αγωγή με φουμαρικό διμεθυλεστέρα 240 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 6 μήνες (n = 38) ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη για τουλάχιστον 3 μήνες (n = 33), ανέπτυξαν μια συγκρίσιμη ανοσολογική απόκριση (που ορίζεται ως αύξηση ≥ 2 φορές από τον τίτλο πριν και μετά

τον εμβολιασμό) στο τοξοειδές τετάνου (αναμνηστικός εμβολιασμός) και σε ένα συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο μηνιγγιτιδόκοκκου ορομάδας C (νεοαντιγόνο). Ωστόσο, η ανοσολογική απόκριση σε διαφορετικούς ορότυπους ενός μη συζευγμένου 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου πνευμονιόκοκκου (αντιγόνο ανεξάρτητο από το T-κύτταρο) ποίκιλε σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας. Θετική ανοσολογική απόκριση, η οποία ορίζεται ως μια αύξηση ≥ 4 φορές στον τίτλο αντισωμάτων στα τρία εμβόλια, επιτεύχθηκε σε λιγότερα άτομα σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας. Παρατηρήθηκαν μικρές αριθμητικές διαφορές στην απόκριση στο τοξοειδές τετάνου και τον πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριτή ορότυπου 3 υπέρ της ομάδας της μη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης.

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

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

Σε ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς από εστεράσες προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP). Δεν αναγνωρίστηκαν δυνητικοί κίνδυνοι φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από *in vitro* μελέτες αναστολής και επαγωγής του CYP, από μελέτη με p-γλυκοπρωτεΐνη ή από μελέτες δεσμευσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα (βασικού μεταβολίτη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα) από πρωτεΐνες.

Συνήθη χρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, ενδομυϊκή ιντερφερόνη βήτα-1α και οξική γλατιραμέρη, δοκιμάστηκαν κλινικά για δυνητικές αλληλεπιδράσεις με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν μετέβαλαν το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

Στοιχεία από μελέτες με υγιείς εθελοντές υποδεικνύουν ότι η σχετιζόμενη με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα ερυθρίαση είναι πιθανό να μεσολαβείται από προσταγλανδίνες. Σε δύο μελέτες υγιών εθελοντών, η χορήγηση 325 mg (η ισοδύναμη) ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς εντερική επικάλυψη, 30 λεπτά πριν από τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα, που χορηγήθηκαν για διάστημα 4 ημερών και για διάστημα 4 εβδομάδων, αντίστοιχα, δεν μετέβαλε το φαρμακοκινητικό προφίλ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ πριν από τη συγχορήγηση με φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε ασθενείς με Υποτροπιάουσα Διαλείπουσα ΠΣ. Δεν έχει μελετηθεί η μακροχρόνια (> 4 εβδομάδων) συνεχής χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

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

Η κατανάλωση μέτριων ποσοτήτων οινοπνεύματος δεν μετέβαλε την έκθεση στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και δεν συσχετίστηκε με αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ισχυρών αλκοολούχων ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο) θα πρέπει να αποφεύγεται για μια ώρα από τη λήψη του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, καθώς το οινόπνευμα ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

In vitro μελέτες επαγωγής του CYP δεν κατέδειξαν αλληλεπίδραση μεταξύ του φουμαρικού διμεθυλεστέρα και των αντισυλληπτικών από του στόματος. Σε μια *in vivo* μελέτη, η συγχορήγηση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα με ένα συνδυασμένο αντισυλληπτικό από του στόματος

(νοργεςτιμάτη και αιθινυλοιστραδιόλη) δεν προκάλεσε οποιαδήποτε σχετική μεταβολή στην έκθεση σε αντισυλληπτικά από του στόματος. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με αντισυλληπτικά από του στόματος που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στην έκθεσή τους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του φουμαρικού διμεθυλεστέρα στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, αλλά καμία επίδραση που δυνητικά επηρεάζει αυτή την ικανότητα δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε κλινικές μελέτες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση $\geq 10\%$) για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ήταν η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβάματα (δηλαδή διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας). Η ερυθρίαση και τα γαστρεντερικά συμβάματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμβάματα, ενδέχεται αυτά να συνεχίσουν να εμφανίζονται, κατά διαστήματα, καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή (επίπτωση $>1\%$) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ήταν η ερυθρίαση (3%) και τα γαστρεντερικά συμβάματα (4%).

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, έχουν συνολικά λάβει

φουμαρικό διμεθυλεστέρα 2.513 ασθενείς για χρονικές περιόδους έως και 12 έτη, με συνολική έκθεση ισοδύναμη με 11.318 ανθρωπο-έτη. Συνολικά 1.169 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα για τουλάχιστον 5 έτη και 426 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα για τουλάχιστον 10 έτη. Η εμπειρία σε μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι σύμφωνη με την εμπειρία σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα, παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από κλινικές μελέτες, μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας και αυθόρμητες αναφορές.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται βάσει προτιμώμενων όρων κατά MedDRA, ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Η επίπτωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών διατυπώνεται σύμφωνα με τις παρακάτω κατηγορίες:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
- Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
- Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη αντίδραση	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γαστρεντερίτιδα	Συχνές
	Προϊούσα πολυδοκτική λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)	Μη γνωστές
	Ερπης ζωστήρας	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία	Συχνές
	Λευκοπενία	Συχνές
	Θρομβοπενία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Όχι συχνές
	Αναφυλαξία	Μη γνωστές
	Δύσπνοια	Μη γνωστές
	Υποξία	Μη γνωστές
	Υπόταση	Μη γνωστές
	Αγγειοοίδημα	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αίσθηση καύσου	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Ερυθρίαση	Πολύ συχνές
	Εξάψεις	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Ρινορροια	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές
	Έμετος	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
	Γαστρίτιδα	Συχνές
	Διαταραχή του γαστρεντερικού	Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Συχνές

	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Συχνές
	Φαρμακογενής ηπατική βλάβη	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός	Συχνές
	Εξάνθημα	Συχνές
	Ερύθημα	Συχνές
	Αλωπεκία	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθηση θερμού	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Μέτρηση κετονών στα ούρα	Πολύ συχνές
	Λευκωματίνη ούρων θετική	Συχνές
	Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	Συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ερυθρίαση

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η επίπτωση της ερυθρίασης (34% έναντι 4%) και των εξάψεων (7% έναντι 2%) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ερυθρίαση συχνά περιγράφεται ως ερυθρίαση ή εξάψεις, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμβάματα (π.χ. θερμότητα, ερυθρότητα, κνησμό και αίσθηση καύσου). Τα συμβάματα ερυθρίασης τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ερυθρίαση, αυτά τα συμβάματα είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Σε ασθενείς με ερυθρίαση, η πλειονότητα παρουσίασε συμβάματα ερυθρίασης που ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Συνολικά, 3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα διέκοψαν λόγω ερυθρίασης. Σοβαρή ερυθρίαση, η οποία μπορεί να χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό, παρατηρήθηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Γαστρεντερικές

Η επίπτωση των γαστρεντερικών συμβαμάτων (π.χ. διάρροια [14% έναντι 10%], ναυτία [12% έναντι 9%], άλγος άνω κοιλιακής χώρας [10% έναντι 6%], κοιλιακό άλγος [9% έναντι 4%], έμετος [8% έναντι 5%] και δυσπεψία [5% έναντι 3%]) ήταν αυξημένη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τα γαστρεντερικά συμβάματα τείνουν να ξεκινούν στα αρχικά στάδια της θεραπείας (ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα) και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμβάματα, αυτά είναι δυνατόν να συνεχίσουν να εμφανίζονται κατά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Στην πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν γαστρεντερικά συμβάματα, αυτά ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Τέσσερα τοις εκατό (4%) των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα διέκοψαν λόγω των γαστρεντερικών συμβαμάτων. Σοβαρά γαστρεντερικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερίτιδας και της γαστρίτιδας, παρατηρήθηκαν στο 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική λειτουργία

Βάσει δεδομένων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η πλειονότητα των ασθενών με αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών εμφάνισε τιμές <3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Η αυξημένη επίπτωση της ανόδου των ηπατικών τρανσαμινασών σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό

φάρμακο παρατηρήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης κατά ≥ 3 φορές από το ULN, αντίστοιχα, σε 5% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 6% και 2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Οι διακοπές λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών τρανσαμινασών ήταν $<1\%$ και ήταν παρόμοιες σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή εικονικό φάρμακο. Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥ 3 φορές το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης κατά >2 φορές το ULN.

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων και περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών κατά ≥ 3 φορές το ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης κατά >2 φορές από το ULN) μετά από τη χορήγηση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, οι οποίες υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας.

Λεμφοπενία

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

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

Επιπλέον, σε μια μη ελεγχόμενη, προοπτική μελέτη μετά την κυκλοφορία στην αγορά, κατά την εβδομάδα 48 της θεραπείας με φουμαρικό διμεθυλεστέρα ($n = 185$), παρουσιάστηκε μέτρια (αριθμός $\geq 0,2 \times 10^9/l$ έως $<0,4 \times 10^9/l$) ή σοβαρή ($<0,2 \times 10^9/l$) μείωση των CD4+ T λεμφοκυττάρων σε ποσοστό έως 37% ή 6% των ασθενών, αντίστοιχα, ενώ παρουσιάστηκε πιο συχνή μείωση των CD8+ T λεμφοκυττάρων σε ποσοστό έως 59% των ασθενών με τιμές $<0,2 \times 10^9/l$ και στο 25% των ασθενών με αριθμό $<0,1 \times 10^9/l$. Σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN) παρακολουθούνταν ως προς την ανάκαμψη του αριθμού λεμφοκυττάρων στο LLN (βλ. παράγραφο 5.1).

Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της PML και των ευκαιριακών λοιμώξεων

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

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

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

Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα με τη χρήση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Σε μια μακροχρόνια μελέτη επέκτασης που βρίσκεται σε εξέλιξη, στην οποία 1.736 ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση λαμβάνουν φουμαρικό διμεθυλεστέρα, περίπου το 5% των ασθενών εκδήλωσαν ένα ή περισσότερα συμβάντα έρπητα ζωστήρα, τα οποία ήταν στην πλειονότητά τους ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Τα περισσότερα άτομα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που εκδήλωσαν σοβαρή λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα, είχαν αριθμούς λεμφοκυττάρων υψηλότερους από το κατώτερο φυσιολογικό όριο. Σε μια πλειονότητα ατόμων τα οποία είχαν ταυτόχρονα αριθμούς λεμφοκυττάρων μικρότερους από το LLN, η λεμφοπενία αξιολογήθηκε ως μέτρια ή σοβαρή. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, τα περισσότερα περιστατικά λοίμωξης από έρπητα ζωστήρα ήταν μη σοβαρά και υποχώρησαν με τη χορήγηση θεραπείας. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC) σε ασθενείς με λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα.

Ωστόσο, στις περιπτώσεις όπου αναφέρθηκε, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν μέτρια ($<0,5 \times 10^9/l$ έως $0,8 \times 10^9/l$) ή σοβαρή ($<0,5 \times 10^9/l$ έως $0,2 \times 10^9/l$) λεμφοπενία (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη φυσιολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια ανοιχτής επισημανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο δοκιμή 96 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΥΔΠΣ ηλικίας 10 έως κάτω των 18 ετών (120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες ακολουθούμενα από 240 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας, πληθυσμός μελέτης $n = 78$), το προφίλ ασφάλειας στους παιδιατρικούς ασθενείς φάνηκε παρόμοιο με εκείνο που είχε ήδη παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς.

Ο σχεδιασμός της παιδιατρικής κλινικής δοκιμής ήταν διαφορετικός από εκείνον των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών για ενήλικες. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί η συμβολή του σχεδιασμού της κλινικής δοκιμής στις αριθμητικές διαφορές των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ

του παιδιατρικού και του ενήλικου πληθυσμού.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά ($\geq 10\%$) στον παιδιατρικό πληθυσμό σε σχέση με τον ενήλικο πληθυσμό:

- Κεφαλαλγία αναφέρθηκε στο 28% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικός διμεθυλεστεράς έναντι 36% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α.
 - Διαταραχές του γαστρεντερικού αναφέρθηκαν στο 74% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικός διμεθυλεστεράς έναντι 31% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Μεταξύ αυτών των διαταραχών, πιο συχνά αναφέρθηκε με το φουμαρικός διμεθυλεστεράς κοιλιακό άλγος και έμετος.
 - Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου αναφέρθηκαν στο 32% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικός διμεθυλεστεράς έναντι 11% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Μεταξύ αυτών των διαταραχών, πιο συχνά αναφέρθηκε με το φουμαρικός διμεθυλεστεράς άλγος στοματοφάρυγγα και βήχας.
 - Δυσμηνόρροια αναφέρθηκε στο 17% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φουμαρικός διμεθυλεστεράς έναντι 7% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α.
- Σε μια μικρή, ανοιχτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη μελέτη 24 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΥΔΠΣ ηλικίας 13 έως 17 ετών (120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 240 mg δύο φορές την ημέρα για το υπόλοιπο της θεραπείας, πληθυσμός ασφάλειας n = 22), που ακολουθήθηκε από μια μελέτη επέκτασης 96 εβδομάδων (240 mg δύο φορές την ημέρα, πληθυσμός ασφάλειας n = 20), το προφίλ ασφάλειας φάνηκε παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς.

Είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 10 και 12 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φουμαρικός διμεθυλεστεράς σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας με τον φουμαρικό διμεθυλεστερά. Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν σε αυτά τα περιστατικά ήταν συμβατά με το γνωστό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του φουμαρικού διμεθυλεστερά. Δεν υπάρχουν γνωστές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της αποβολής του φουμαρικού διμεθυλεστερά ούτε υπάρχει γνωστό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η έναρξη συμπτωματικής υποστηρικτικής αγωγής, όπως ενδείκνυται κλινικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AX07

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός με τον οποίο ο φουμαρικός διμεθυλεστεράσ ασκεί τις θεραπευτικές του δράσεις στην πολλαπλή σκλήρυνση δεν είναι πλήρως κατανοητός. Οι προκλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η φαρμακοδυναμική απόκριση στον φουμαρικό διμεθυλεστερά μεσολαβείται κυρίως μέσω της ενεργοποίησης της μεταγραφικής οδού του πυρηνικού παράγοντα Nrf2 [Nuclear factor (erythroid-

derived 2)-like 2 (Nrf2)]. Ο φουμαρικός διμεθυλεστερας έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει μέσω ανιούσας ρύθμισης τα αντιοξειδωτικά γονίδια που εξαρτώνται από τον Nrf2 των ασθενών (π.χ. αφυδρογονάση NAD(P)H, κινίνη 1, [NQO1]).

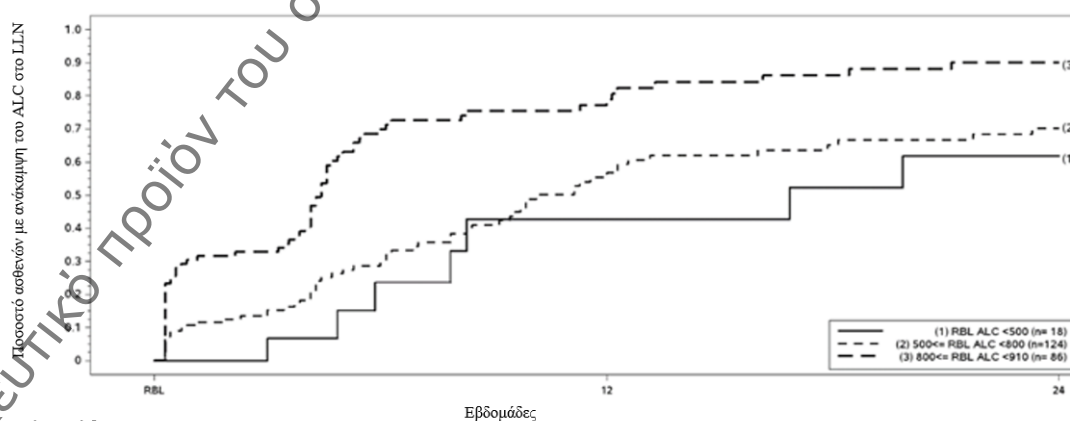
Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα

Σε προκλινικές και κλινικές μελέτες, ο φουμαρικός διμεθυλεστερας παρουσίασε αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Σε προκλινικά μοντέλα, ο φουμαρικός διμεθυλεστερας και ο φουμαρικός μονομεθυλεστερας, ο κύριος μεταβολίτης του φουμαρικού διμεθυλεστερα, μείωσαν σημαντικά την ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων και την επακόλουθη απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών ως ανταπόκριση στα φλεγμονώδη ερεθίσματα. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με ψωρίαση, ο φουμαρικός διμεθυλεστερας επηρέασε τους φαινοτύπους των λεμφοκυττάρων μέσω κατιούσας ρύθμισης των προφίλ των προφλεγμονωδών κυτοκινών (TH1, TH17) και προδιέθεσε σε παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (TH2). Ο φουμαρικός διμεθυλεστερας κατέδειξε θεραπευτική δράση σε πολλαπλά μοντέλα φλεγμονωδών και νευροφλεγμονωδών τραυματισμών. Σε μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς με ΠΣ (DEFINE, CONFIRM και ENDORSE), κατά τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστερα, οι μέσοι αριθμοί λεμφοκυττάρων μειώθηκαν, κατά μέσο όρο περίπου κατά 30% από την αρχική τους τιμή, στο διάστημα του πρώτου έτους, με επακόλουθη σταθεροποίηση. Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστερα με αριθμό λεμφοκυττάρων κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο (LLN, 910 κύτταρα/mm³) παρακολουθούνταν ως προς την ανάκαμψη του αριθμού λεμφοκυττάρων στο LLN.

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

Σχήμα 1: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών με ανάκαμψη στο \geq LLN 910 κύτταρα/mm³ από την τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

RBL: ALC < 500 κύτταρα/mm³ 18

RBL: ALC \geq 500 έως < 800 κύτταρα/mm³ 124

RBL: ALC \geq 800 έως < 910 κύτταρα/mm³ 86

Εβδομάδες

6

33

12

4

17

4

Πίνακας 1: Μέθοδος Kaplan-Meier, ποσοστό ασθενών που εκτιμάται ότι έφτασαν στο LLN, ήπια λεμφοπενία στην τιμή αναφοράς της ανάκαμψης (RBL), εξαιρουμένων ασθενών με

παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία

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

^α Ασθενείς με ALC < 910 και \geq 800 κύτταρα /mm³ στην RBL, εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία.

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

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

^α Ασθενείς με ALC < 800 και \geq 500 κύτταρα/mm³ στην RBL, εξαιρουμένων ασθενών με παρατεταμένη σοβαρή λεμφοπενία.

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

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πραγματοποιήθηκαν δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες, διάρκειας 2 ετών, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (DEFINE με 1.234 ασθενείς και CONFIRM με 1.417 ασθενείς) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ (ΥΔΠΣ). Σε αυτές τις μελέτες δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με προϋούσες μορφές ΠΣ.

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

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

Στη Μελέτη CONFIRM, οι ασθενείς είχαν τα παρακάτω διάμεσα αρχικά χαρακτηριστικά: ηλικία 37 έτη, διάρκεια νόσου 6,0 έτη, βαθμολογία κλίμακας EDSS 2,5. Επιπλέον, 17% των ασθενών είχε βαθμολογία κλίμακας EDSS > 3,5, 32% είχε \geq 2 υποτροπές κατά το προηγούμενο έτος και 30% είχε λάβει προηγουμένως άλλες εγκεκριμένες θεραπείες για την ΠΣ. Στην κούρτη MRI, 45% των ασθενών

οι οποίοι εντάχθηκαν στη μελέτη είχε κατά την αρχική αξιολόγηση βλάβες Gd+ (μέσος αριθμός βλαβών Gd+ 2,4).

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

Το ARR για την οξική γλατιραμέρη και το εικονικό φάρμακο ήταν 0,286 και 0,401, αντίστοιχα, στη μελέτη CONFIRM, αντιστοιχώντας σε μείωση 29% ($p = 0,013$), το οποίο συμφωνεί με τις εγκεκριμένες πληροφορίες συνταγογράφησης.

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

(95% CI)		(0,05, 0,22)		(0,15, 0,46)	(0,24, 0,65)
Μέσος (διάμεσος) αριθμός νέων υπόπυκνων βλαβών T1 σε διάστημα 2 ετών	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Μέση αναλογία βλαβών (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^αΌλες οι αναλύσεις των κλινικών τελικών σημείων ήταν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας.

^βΗ ανάλυση μαγνητικής τομογραφίας χρησιμοποιήθηκε στην κοόρτη μαγνητικής τομογραφίας

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

Σε μια ανοικτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη μελέτη επέκτασης 8 ετών (ENDORSE), εντάχθηκαν 1.736 επιλέξιμοι ασθενείς με RRMS από τις βασικές μελέτες (DEFINE και CONFIRM). Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας του φουμαρικού διμεθυλεστερα σε ασθενείς με RRMS. Από τους 1.736 ασθενείς, περίπου οι μισοί (909, 52%) λάμβαναν θεραπεία για 6 έτη ή περισσότερο. Οι 501 ασθενείς λάμβαναν συνεχή θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστερα 240 mg δύο φορές την ημέρα και στις 3 μελέτες και 249 ασθενείς, που είχαν προηγουμένως λάβει εικονικό φάρμακο στις μελέτες DEFINE και CONFIRM, λάμβαναν θεραπεία με 240 mg δύο φορές την ημέρα στη μελέτη ENDORSE. Οι ασθενείς που λάμβαναν συνεχόμενη θεραπεία δύο φορές την ημέρα έλαβαν θεραπεία για έως 12 έτη.

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

Στη μελέτη ENDORSE, η πλειονότητα των ασθενών (> 75%) δεν είχαν επιβεβαιωμένη επιδείνωση αναπηρίας (μετρούμενη ως επιδείνωση αναπηρίας διατηρούμενη για 6 μήνες). Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα και από τις τρεις μελέτες κατέδειξαν ότι οι ασθενείς που είχαν λάβει φουμαρικό διμεθυλεστερα είχαν σταθερά και χαμηλά ποσοστά επιβεβαιωμένης επιδείνωσης αναπηρίας με ελαφρά αύξηση στις μέσες βαθμολογίες της κλίμακας EDSS στη μελέτη ENDORSE. Οι αξιολογήσεις της MRI (έως το έτος 6, συμπεριλαμβανομένων 752 ασθενών που είχαν στο παρελθόν συμπεριληφθεί στην κοόρτη MRI των μελετών DEFINE και CONFIRM έδειξαν ότι η πλειονότητα των ασθενών (περίπου 90%) δεν είχαν Gd προσλαμβάνουσες βλάβες. Κατά τα 6 έτη, ο ετήσιος προσαρμοσμένος μέσος αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων βλαβών T2 και νέων βλαβών T1 παρέμεινε χαμηλός.

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου:

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φουμαρικός διμεθυλεστεράς αξιολογήθηκε στην παιδιατρική ΥΔΠΣ αξιολογήθηκαν σε μια προοπτική, ανοικτή, μητυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο (ιντερφερόνη βήτα-1α) μελέτη παράλληλων ομάδων σε 22 παιδιατρικούς ασθενείς με RRMSΥΔΠΣ ηλικίας 1310 έως 17κάτω των 18 ετών (4 . Εκατόν πενήντα ασθενείς ήταν ηλικίας ≤ 14 ετών). Οι ασθενείς έλαβαν φουμαρικός διμεθυλεστεράς 120 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενα από τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε φουμαρικό διμεθυλεστερά (240 mg δύο φορές την ημέρα για 24 εβδομάδες. Ο διάμεσος αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων υπέρπυκνων βλαβών T2 μεταβλήθηκε από 2 στην περίοδο αξιολόγησης πριν τη θεραπεία διάρκειας 8 εβδομάδων σε 0 στις τελευταίες 8 εβδομάδες της περιόδου θεραπείας (διάμεση μεταβολή -2, n=16). Οι ασθενείς εντάχθηκαν στη συνέχεια σε μελέτη επέκτασης για άλλες από του στόματος) είτε ιντερφερόνη βήτα-1α (30 μg ενδομυϊκά μία φορά την εβδομάδα) για 96 εβδομάδες. Μεταξύ των 10 Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με δεδομένα μαγνητικής τομογραφίας μεταξύ των εβδομάδων 64 και 72 της μελέτης επέκτασης, ο διάμεσος αριθμός των ασθενών με χωρίς νέες ή πρόσφατα διευρυμένες υπέρπυκνες βλάβες T2 στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου την εβδομάδα 96. Το βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν 0 (εύρος 0,2). ο αριθμός των νέων ή πρόσφατα διευρυμένων υπέρπυκνων βλαβών T2 στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου την εβδομάδα 96. Παρατίθενται περιγραφικά στατιστικά στοιχεία καθώς δεν είχε προσχεδιαστεί επιβεβαιωτική υπόθεση για το κύριο τελικό σημείο.

Το ποσοστό των ασθενών στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) που δεν είχε νέες ή πρόσφατα διευρυμένες βλάβες T2 στη μαγνητική τομογραφία την εβδομάδα 96 σε σχέση με τις τιμές αναφοράς ήταν 12,8% για τον φουμαρικό διμεθυλεστερά έναντι 2,8% στην ομάδα της ιντερφερόνης βήτα-1α. Ο μέσος αριθμός νέων ή πρόσφατα διευρυμένων βλαβών T2 την Εβδομάδα 96 σε σχέση με τις τιμές αναφοράς, προσαρμοσμένος για τον αριθμό αναφοράς των βλαβών T2 και την ηλικία (πληθυσμός ITT εξαιρουμένων των ασθενών χωρίς μετρήσιμες μαγνητικής τομογραφίας), ήταν 12,4 για τον φουμαρικό διμεθυλεστερά και 32,6 για την ιντερφερόνη βήτα-1α.

Κατά τη διάρκεια της πλήρους περιόδου θεραπείας (120 εβδομάδες), ο ετησιοποιημένος ρυθμός υποτροπών (ARR) ήταν 0,2, αντιπροσωπεύοντας μια σχετική μείωση των υποτροπών κατά 84,5% (n=20, 95% CI [66,8, 92,8], $p < 0,0001$), σε σύγκριση με το έτος πριν από την έναρξηπεριόδου της μελέτης ανοιχτής επισήμανσης 96 εβδομάδων, η πιθανότητα κλινικής υποτροπής ήταν 34% στην ομάδα του φουμαρικού διμεθυλεστερά και 48% στην ομάδα της θεραπείας. Αυτά τα δεδομένα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με επιφύλαξη όσον αφορά τους περιορισμούς του σχεδιασμού της μελέτης (κανένα σκέλος ελέγχου, σύγκριση «πριν από τη δόση» έναντι «μετά τη δόση») ιντερφερόνης βήτα-1α.

Το προφίλ ασφάλειας στους παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 13 έως κάτω των 18 ετών) που έλαβαν φουμαρικός διμεθυλεστεράς ήταν ποιοτικά συνεπές με εκείνο που είχε ήδη παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.28).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ο από του στόματος χορηγούμενος φουμαρικός διμεθυλεστεράς υφίσταται ταχεία προσυστηματική υδρόλυση από τις εστεράσες και μετατρέπεται στον κύριο μεταβολίτη του, τον φουμαρικό μονομεθυλεστερά, ο οποίος είναι επίσης δραστικός. Ο φουμαρικός διμεθυλεστεράς δεν είναι ποσοτικά προσδιορίσιμος στο πλάσμα μετά από την από του στόματος χορήγηση του φουμαρικού διμεθυλεστερά. Επομένως, όλες οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις που σχετίζονται με τον φουμαρικό διμεθυλεστερά πραγματοποιήθηκαν με τις συγκεντρώσεις του φουμαρικού μονομεθυλεστερά στο πλάσμα. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα ελήφθησαν από ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και υγιείς εθελοντές.

Απορρόφηση

Η T_{max} του φουμαρικού μονομεθυλεστερά είναι 2 έως 2,5 ώρες. Καθώς τα γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια Dimethyl fumarate Polpharma περιέχουν κόκκους, οι οποίοι προστατεύονται από εντερική επικάλυψη, η απορρόφηση δεν ξεκινά πριν από την απομάκρυνσή τους από το στομάχι (γενικά σε λιγότερο από 1 ώρα). Μετά από χορήγηση 240 mg δύο φορές τη μέρα με φαγητό, η διάμεση μέγιστη

συγκέντρωση (C_{max}) ήταν 1,72 mg/l και η συνολική έκθεση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (*area under the curve*, AUC) ήταν 8,02 h.mg/l σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Συνολικά, η C_{max} και η AUC αυξήθηκαν σχεδόν αναλογικά σε σχέση με τη δόση, στο εύρος δόσεων που μελετήθηκε (120 mg έως 360 mg). Σε μελέτες σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, χορηγήθηκαν δόσεις των δυο 240 mg με διαφορά 4 ωρών στο πλαίσιο ενός δοσολογικού σχήματος τρεις φορές την ημέρα. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα ελάχιστη συσσώρευση της έκθεσης, αποδίδοντας μια αύξηση της διάρκειας C_{max} κατά 12% σε σύγκριση με τη δοσολογία δύο φορές ημερησίως (1,72 mg/l για τη δοσολογία δύο φορές την ημέρα έναντι 1,93 mg/l για τη δοσολογία τρεις φορές την ημέρα) χωρίς επιπτώσεις για την ασφάλεια.

Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση του φουμαρικού διμεθυλεστέρα. Ωστόσο, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με φαγητό για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα όσον αφορά την ερυθρίαση ή τις γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής μετά τη χορήγηση από του στόματος 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα κυμαίνεται μεταξύ 60 L και 90 L. Η δέσμευση του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα από πρωτεΐνες στο πλάσμα κυμαίνεται, γενικά, μεταξύ 27% και 40%.

Βιομετασχηματισμός

Στους ανθρώπους, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας μεταβολίζεται εκτενώς, με λιγότερο από το 0,1% της δόσης να απεκκρίνεται ως αμετάβλητος φουμαρικός διμεθυλεστέρας στα ούρα. Αρχικά μεταβολίζεται από εστεράσες, με ταυτόχρονη παρουσία στο γαστρεντερικό σωλήνα, το αίμα και τους ιστούς, προτού φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία. Μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, χωρίς τη συμμετοχή του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP).

Μία μελέτη εφάπαξ δόσης 240 mg ^{14}C -φουμαρικού διμεθυλεστέρα ταυτοποίησε τη γλυκόζη ως τον κύριο μεταβολίτη στα πλάσμα του ανθρώπου. Στους υπόλοιπους μεταβολίτες που υπήρχαν στην κυκλοφορία συγκαταλέγονται το φουμαρικό οξύ, το κιτρικό οξύ και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας. Ο καταβολικός μεταβολισμός του φουμαρικού οξέος πραγματοποιείται μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, με την εκπνοή CO_2 να αποτελεί την κύρια οδό αποβολής.

Αποβολή

Η εκπνοή CO_2 αποτελεί την κύρια οδό αποβολής του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, η οποία αντιστοιχεί στο 60% της δόσης. Η αποβολή από τους νεφρούς και τα κόπρανα αποτελούν δευτερεύουσες οδούς αποβολής, οι οποίες αντιστοιχούν στο 15,5% και 0,9% της δόσης, αντίστοιχα.

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του φουμαρικού μονομεθυλεστέρα είναι μικρός (περίπου 1 ώρα), ενώ δεν ανευρίσκεται φουμαρικός μονομεθυλεστέρας στην κυκλοφορία μετά από 24 ώρες, στην πλειονότητα των ανθρώπων. Δεν παρατηρείται συσσώρευση μητρικού φαρμάκου ή φουμαρικού μονομεθυλεστέρα με πολλαπλές δόσεις φουμαρικού διμεθυλεστέρα στο σχήμα θεραπείας.

Γραμμικότητα

Η έκθεση στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα αυξάνει σχεδόν αναλογικά της δόσης σε εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις, στο εύρος δόσεων από 120 mg έως 360 mg που μελετήθηκε.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Βάσει των αποτελεσμάτων της Ανάλυσης Διακύμανσης (ANOVA), το σωματικό βάρος αποτελεί την κύρια συμμεταβλητή της έκθεσης (βάσει C_{max} και AUC) σε ασθενείς με ΥΔΠΣ, αλλά δεν επηρέασε τις μετρήσεις της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες.

Το φύλο και η ηλικία δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του φουμαρικού

διμεθυλεστέρα. Η φαρμακοκινητική σε ασθενείς ηλικίας 65 και άνω δεν έχει μελετηθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το φαρμακοκινητικό προφίλ των 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα δύο φορές την ημέρα αξιολογήθηκε σε μια μικρή, ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με ΥΔΠΣ ηλικίας 13 έως 17 ετών (n = 21). Η φαρμακοκινητική του φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε αυτούς τους εφήβους ασθενείς ήταν συνεπής με αυτή που είχε ήδη παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς (C_{max} : $2,00 \pm 1,29$ mg/l, AUC_{0-12hr} : $3,62 \pm 1,16$ h.mg/l, που αντιστοιχεί σε μια συνολική ημερήσια AUC της τάξης των 7,24 h.mg/l).

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η νεφρική οδός αποτελεί μια δευτερεύουσα οδό αποβολής του φουμαρικού διμεθυλεστέρα, η οποία αντιστοιχεί σε λιγότερο από 16% της χορηγούμενης δόσης, δεν πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας μεταβολίζονται από εστεράσες, χωρίς την συμμετοχή του συστήματος του CYP450, δεν πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στις παρακάτω ενότητες «Τοξικολογία» και «Αναπαραγωγική τοξικότητα» δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα, σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης.

Μεταλλαξιogenese

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας και ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας ήταν αρνητικοί σε μια σειρά *in vitro* δοκιμασιών (Ames, χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα θηλαστικών). Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας ήταν αρνητικός στην *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνα σε αρουραίους.

Καρκινογένεση

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες καρκινογένεσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα έως και 2 έτη σε ποντίκια και αρουραίους. Χορηγήθηκε φουμαρικός διμεθυλεστέρας από του στόματος σε δόσεις 25, 75, 200 και 400 mg/kg/ημέρα σε ποντίκια και σε δόσεις 25, 50, 100 και 150 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους. Σε ποντίκια, η επίπτωση του καρκινώματος των νεφρικών σωληναρίων αυξήθηκε στη δόση των 75 mg/kg/ημέρα, σε ισοδύναμη έκθεση (AUC) με τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Σε αρουραίους, η επίπτωση του καρκινώματος των νεφρικών σωληναρίων και του αδενώματος των κυττάρων Leydig αυξήθηκε στη δόση των 100 mg/kg/ημέρα, σε έκθεση περίπου 2 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον κίνδυνο στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Η επίπτωση του θηλώματος του πλακώδους επιθηλίου και του καρκινώματος του μη αδενικού τμήματος του στομάχου (προστόμαχος) αυξήθηκε στα ποντίκια σε ισοδύναμη έκθεση με τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο και στους αρουραίους αυξήθηκε σε έκθεση χαμηλότερη από τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (βάσει της AUC). Δεν υπάρχει αντίστοιχο τμήμα στον άνθρωπο με αυτό του προστομάχου των τρωκτικών.

Τοξικολογία

Πραγματοποιήθηκαν μη κλινικές μελέτες σε τρωκτικά, κουνέλια και πιθήκους με εναιώρημα φουμαρικού διμεθυλεστέρα (φουμαρικός διμεθυλεστέρας σε 0,8% υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνης) που χορηγήθηκε με στοματικό καθετήρα. Η χρόνια μελέτη σε σκύλους πραγματοποιήθηκε με από του στόματος χορήγηση του καψακίου φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

Παρατηρήθηκαν νεφρικές αλλαγές μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα από του στόματος σε ποντίκια, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Σε όλα τα είδη παρατηρήθηκε αναγέννηση του επιθηλίου των νεφρικών σωληναρίων, η οποία είναι ενδεικτική βλάβης. Παρατηρήθηκε υπερπλασία των νεφρικών σωληναρίων σε αρουραίους κατά τη χορήγηση δόσης εφ' όρου ζωής (μελέτη διάρκειας 2 ετών). Σε σκύλους που έλαβαν καθημερινά δόσεις φουμαρικού διμεθυλεστέρα από του στόματος για 11 μήνες, το υπολογισθέν όριο για την ατροφία του φλοιού παρατηρήθηκε σε δόση 3 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Σε πιθήκους που έλαβαν καθημερινά δόσεις φουμαρικού διμεθυλεστέρα από του στόματος για 12 μήνες, παρατηρήθηκε νέκρωση μεμονωμένων κυττάρων σε δόση 2 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Διάμεση ίνωση και ατροφία του φλοιού παρατηρήθηκαν σε δόση 6 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Στους όρχεις αρουραίων και σκύλων, παρατηρήθηκε εκφύλιση του επιθηλίου των σπερματοφόρων σωληναρίων. Τα ευρήματα παρατηρήθηκαν στους αρουραίους σε δόση περίπου ίση με τη συνιστώμενη δόση και στους σκύλους σε δόση 3 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση (βάσει της AUC). Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Τα ευρήματα στον προστόμαχο ποντικών και αρουραίων αποτελούνται από υπερπλασία και υπερκεράτωση του πλακώδους επιθηλίου, φλεγμονή, καθώς και θήλωμα του πλακώδους επιθηλίου και καρκίνωμα σε μελέτες διάρκειας 3 ή περισσότερων μηνών. Δεν υπάρχει αντίστοιχο τμήμα στον άνθρωπο με αυτό του προστομάχου των ποντικών και των αρουραίων.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε αρσενικούς αρουραίους σε δόσεις 75, 250 και 375 mg/kg/ημέρα πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ατόμων έως και την υψηλότερη δόση που εξετάστηκε (τουλάχιστον 2 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC). Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε θηλυκούς αρουραίους σε δόσεις 25, 100 και 250 mg/kg/ημέρα πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος, καθώς και μέχρι την Ημέρα 7 της κύησης, προκάλεσε μείωση του αριθμού των σταδίων του οίστρου ανά 14 ημέρες και αύξησε τον αριθμό των ζώων με παρατεταμένο δίοιστρο στην υψηλότερη δόση που εξετάστηκε (11 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC). Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα δεν επηρέασαν τη γονιμότητα ή τον αριθμό των βιώσιμων εμβρύων που δημιουργήθηκαν.

Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τη μεμβράνη του πλακούντα στο εμβρυϊκό αίμα αρουραίων και κουνελιών, με αναλογίες συγκεντρώσεων στο πλάσμα του εμβρύου προς το πλάσμα της μητέρας από 0,48 έως 0,64 και 0,1, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες σε οποιαδήποτε δόση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε αρουραίους ή κουνέλια. Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε δόσεις 25, 100 και 250 mg/kg/ημέρα σε κυοφορούντες αρουραίους κατά τη διάρκεια της περιόδου της οργανογένεσης προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα σε δόση 4 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC, καθώς και χαμηλό βάρος εμβρύου και καθυστέρηση της οστεοποίησης (μετατάρσια και φάλαγγες των πίσω άκρων) σε δόση 11 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Το χαμηλότερο βάρος του εμβρύου και η καθυστερημένη οστεοποίηση θεωρήθηκαν επακόλουθα της τοξικότητας για τη μητέρα (μειωμένο σωματικό βάρος και κατανάλωση τροφής).

Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε δόσεις 25, 75 και 150 mg/kg/ημέρα σε κυοφορούντα κουνέλια κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης δεν είχε καμία επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου, ενώ προκάλεσε μειωμένο σωματικό βάρος της μητέρας σε δόση 7 φορές υψηλότερη της συνιστώμενης δόσης και αύξηση των αποβολών σε δόση 16 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC.

Η από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε δόσεις 25, 100 και 250 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας προκάλεσε χαμηλότερο σωματικό βάρος

στην F1 γενιά, καθώς και καθυστέρηση της σεξουαλικής ωρίμανσης στα αρσενικά της F1 γενιάς, σε δόση 11 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα της F1 γενιάς. Το χαμηλότερο σωματικό βάρος των απογόνων θεωρήθηκε επακόλουθο της τοξικότητας στη μητέρα.

Δύο μελέτες τοξικότητας σε νεαρούς αρουραίους με καθημερινή από του στόματος χορήγηση φουμαρικού διμεθυλεστέρα από την ημέρα μετά τη γέννηση (PND) 28 έως την PND 90-93 (ηλικία αντίστοιχη με περίπου τα 3 έτη και άνω στον άνθρωπο) φανέρωσαν παρόμοιες τοξικότητες οργάνωνστόχων στους νεφρούς και τον προστόμαχο με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικα ζώα. Στην πρώτη μελέτη, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας δεν επηρέασε την ανάπτυξη, τη νευροσυμπεριφορική κατάσταση ή τη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών έως την υψηλότερη δόση των 140 mg/kg/ημέρα (περίπου 4,6 φορές τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο βάσει περιορισμένων δεδομένων της AUC σε παιδιατρικούς ασθενείς). Ομοίως, στη δεύτερη μελέτη, σε αρσενικούς νεαρούς αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα αναπαραγωγικά και επικουρικά όργανα των αρσενικών έως την υψηλότερη δόση φουμαρικού διμεθυλεστέρα των 375 mg/kg/ημέρα (περίπου 15 φορές την εικαζόμενη AUC στη συνιστώμενη παιδιατρική δόση). Ωστόσο, σε αρσενικούς νεαρούς αρουραίους υπήρχε εμφανής μειωμένη περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα των οστών και μειωμένη οστική πυκνότητα στο μηριαίο οστό και τους οσφυϊκούς σπονδύλους. Μεταβολές στη μέτρηση της οστικής πυκνότητας παρατηρήθηκαν σε νεαρούς αρουραίους και μετά την από του στόματος χορήγηση φουμαρικής διροξιμέλης, ενός άλλου φουμαρικού εστέρα που μεταβολίζεται in vivo στον ίδιο ενεργό μεταβολίτη, τον φουμαρικό μονομεθυλεστέρα. Το NOAEL για τις μεταβολές στη μέτρηση της οστικής πυκνότητας σε νεαρούς αρουραίους είναι περίπου 1,5 φορές την πιθανολογούμενη AUC στη συνιστώμενη παιδιατρική δόση. Η σχέση των επιδράσεων στα οστά στο χαμηλότερο σωματικό βάρος είναι πιθανή, ωστόσο η συμμετοχή μιας άμεσης επίδρασης δεν μπορεί να αποκλειστεί. Τα οστικά ευρήματα είναι περιορισμένης σημασίας για τους ενήλικες ασθενείς. Η σημασία για τους παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου
Στεαρυλικό φουμαρικό νάτριο
Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος –μεθακρυλικού μεθυλεστέρα (1:1)
Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος – ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1), σε διασπορά 30%
Τάλκης
Κιτρικός τριαιθυλεστέρας
Πολυσορβικό 80
Μονοστεατική γλυκερόλη 40-55

Καψάκιο

Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Κυανό (E133)

Μελάνι καψακίου

Κόμμα λακκας
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Υδροξείδιο του αμμωνίου 28%

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

120 mg καψάκια: 14 ή 56 καψάκια σε συσκευασίες τύπου κυψέλης αλουμινίου/PVC/PVDC.
240 mg καψάκια: 56 ή 168 καψάκια σε συσκευασίες τύπου κυψέλης αλουμινίου/PVC/PVDC.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Πολωνία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

120 mg:
EU/1/22/1635/001
EU/1/22/1635/002

240 mg:
EU/1/22/1635/003
EU/1/22/1635/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13.05.2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

13.01.2023

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Πολωνία

ή

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Oddział Produkcyjny w Nowej Dębie
ul. Metalowca 2, 39-460 Nowa Dęba, Πολωνία

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

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

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

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

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά
Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά
φουμαρικός διμεθυλεστέρας

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα.
Κάθε καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Γαστροανθεκτικό καψάκιο, σκληρό

120 mg καψάκια:

14 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

56 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

240 mg καψάκια:

56 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

168 γαστροανθεκτικά σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χρήση από του στόματος
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Πολωνία
(logo) POLPHARMA

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

120 mg:

EU/1/22/1635/001

EU/1/22/1635/002

240 mg:

EU/1/22/1635/003

EU/1/22/1635/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg

dimethyl fumarate Polpharma 240 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΘΕΡΜΟΚΟΛΛΗΜΕΝΗ ΚΑΡΤΕΛΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά
Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά
φουμαρικός διμεθυλεστέρας

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

(logo) POLPHARMA

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά
Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά
φουμαρικός διμεθυλεστέρας

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

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

1. Τι είναι το Dimethyl fumarate Polpharma και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Dimethyl fumarate Polpharma

Το Dimethyl fumarate Polpharma είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία **φουμαρικό διμεθυλεστέρα**.

Ποια είναι η χρήση του Dimethyl fumarate Polpharma

Το Dimethyl fumarate Polpharma χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας-διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ) σε ασθενείς ηλικίας 13 ετών και άνω.

Η ΠΣ είναι μια μακροχρόνια πάθηση που επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Η υποτροπιάζουσα- διαλείπουσα ΠΣ χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια (υποτροπές) συμπτωμάτων του νευρικού συστήματος. Τα συμπτώματα διαφέρουν μεταξύ των ασθενών, αλλά συνήθως περιλαμβάνουν δυσκολίες στη βάδιση, αίσθημα αστάθειας και οπτικές δυσκολίες (π.χ. θαμπή ή διπλή όραση). Αυτά τα συμπτώματα ενδέχεται να εξαφανιστούν πλήρως όταν περάσει η υποτροπή, αλλά ορισμένα προβλήματα ενδέχεται να παραμείνουν.

Πώς δρα το Dimethyl fumarate Polpharma

Το Dimethyl fumarate Polpharma φαίνεται ότι δρα εμποδίζοντας το αμυντικό σύστημα του οργανισμού σας από το να βλάπτει τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό σας. Αυτό μπορεί επίσης να βοηθήσει στην καθυστέρηση μελλοντικής επιδείνωσης της ΠΣ.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Dimethyl fumarate Polpharma

Μην πάρετε το Dimethyl fumarate Polpharma:

- σε περίπτωση αλλεργίας στον φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο β).
- εάν υπάρχει υποψία ότι πάσχετε από μια σπάνια εγκεφαλική λοίμωξη που λέγεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) ή εάν έχει επιβεβαιωθεί PML.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Dimethyl fumarate Polpharma μπορεί να επηρεάσει τον **αριθμό των λευκοκυττάρων** σας, τους **νεφρούς** και το **ήπαρ** σας. Προτού ξεκινήσετε να παίρνετε Dimethyl fumarate Polpharma, ο γιατρός σας θα σας κάνει μια εξέταση αίματος για να μετρήσει τον αριθμό των λευκοκυττάρων σας και θα ελέγξει εάν λειτουργούν καλά οι νεφροί και το ήπαρ σας. Ο γιατρός σας θα σας κάνει περιοδικά αυτές τις εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν ο αριθμός των λευκοκυττάρων σας μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο λήψης πρόσθετων μέτρων ανάλυσης ή διακοπής της θεραπείας σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Dimethyl fumarate Polpharma εάν έχετε:

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

Μπορεί να εκδηλωθεί έρπης ζωστήρας με τη θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχουν προκύψει σοβαρές επιπλοκές. **Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας** αμέσως, εάν υποπτεύεστε ότι έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα έρπητα ζωστήρα.

Εάν πιστεύετε ότι η ΠΣ σας χειροτερεύει (π.χ. αδυναμία ή αλλαγές στην όραση) ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε νέα συμπτώματα, απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας, επειδή αυτά μπορεί να είναι τα συμπτώματα μιας σπάνιας εγκεφαλικής λοίμωξης που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Η PML είναι μια σοβαρή πάθηση που μπορεί να επιφέρει σοβαρή αναπηρία ή θάνατο.

Έχει αναφερθεί μια σπάνια αλλά σοβαρή νεφρική διαταραχή (σύνδρομο Fanconi) με τη χρήση ενός φαρμάκου που περιέχει φουμαρικό διμεθυλεστέρα, σε συνδυασμό με άλλους εστέρες του φουμαρικού οξέος, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ψωρίασης (μιας δερματικής ασθένειας). Εάν παρατηρήσετε ότι αποβάλλετε μεγαλύτερη ποσότητα ούρων, διψάτε περισσότερο και πίνετε περισσότερα υγρά από ό,τι συνήθως, εάν αισθάνεστε τους μυς σας πιο αδύναμους, εάν σπάσετε κάποιο οστό ή απλά πονάτε, απευθυνθείτε στον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό, ώστε να διερευνηθούν περαιτέρω αυτά τα συμπτώματα.

Παιδιά και έφηβοι

Οι παραπάνω προειδοποιήσεις και προφυλάξεις ισχύουν και για τα παιδιά. Το Dimethyl fumarate Polpharma μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 13 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών.

Άλλα φάρμακα και Dimethyl fumarate Polpharma

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

- φάρμακα που περιέχουν **εστέρες φουμαρικού οξέος** (φουμαρικά) που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ψωρίασης
- **φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας** συμπεριλαμβανομένων **άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΠΣ**, όπως φινγκολιμόδη, ναταλιζουμάμπη, τεριφλουνομίδη, αλεμτουζουμάμπη, οκρελιζουμάμπη ή κλαδριβίνη, ή κάποια από τις **αντικαρκινικές** θεραπείες που χρησιμοποιούνται συνήθως (ριτουξιμάμπη ή μιτοξανδρόνη)
- **φάρμακα που επηρεάζουν τους νεφρούς, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων αντιβιοτικών**

(χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων), «**δισκίων διούρησης**» (διουρητικά), **ορισμένων τύπων παυσίπων** (όπως ιβουπροφαίνη και άλλα παρόμοια αντιφλεγμονώδη, καθώς και φάρμακα που έχουν αγοραστεί χωρίς ιατρική συνταγή) και φαρμάκων που περιέχουν **λίθιο**

- Η λήψη του Dimethyl fumarate Polpharma με ορισμένους τύπους εμβολίων (εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς) ενδέχεται να σας προκαλέσει λοίμωξη και, συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με το εάν θα πρέπει να χορηγηθούν άλλοι τύποι εμβολίων (μη ζώντα εμβόλια).

Το Dimethyl fumarate Polpharma με οينوπνευματώδη

Η μεγαλύτερη από μία μικρή ποσότητα (περισσότερο από 50 ml) κατανάλωση ισχυρών αλκοολούχων ποτών (με αλκοολικό βαθμό μεγαλύτερο από 30% κατ' όγκο, π.χ. αποστάγματα), θα πρέπει να αποφεύγεται για διάστημα μίας ώρας από τη λήψη του Dimethyl fumarate Polpharma, καθώς τα οينوπνευματώδη μπορούν να αλληλεπιδράσουν με αυτό το φάρμακο. Αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει φλεγμονή του στομάχου (γαστρίτιδα), ειδικά σε άτομα τα οποία είναι ήδη επιρρεπή σε γαστρίτιδα.

Κύηση και θηλασμός

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

Κύηση

Εάν είστε έγκυος μη χρησιμοποιήσετε το Dimethyl fumarate Polpharma εκτός και εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία του Dimethyl fumarate Polpharma περνά στο μητρικό γάλα. Το Dimethyl fumarate Polpharma δεν θα πρέπει να λαμβάνεται κατά το θηλασμό. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα πρέπει να διακόψετε το θηλασμό ή τη χρήση του Dimethyl fumarate Polpharma. Αυτή η απόφαση περιλαμβάνει τη στάθμιση του οφέλους του θηλασμού για το παιδί σας και του οφέλους της θεραπείας για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η επίδραση του Dimethyl fumarate Polpharma στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα δεν είναι γνωστή. Το Dimethyl fumarate Polpharma δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Dimethyl fumarate Polpharma περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Dimethyl fumarate Polpharma

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

Δόση έναρξης

120 mg δύο φορές την ημέρα.

Να παίρνετε αυτή τη δόση έναρξης για τις πρώτες 7 ημέρες και, κατόπιν, να παίρνετε την κανονική δόση.

Κανονική δόση

240 mg δύο φορές την ημέρα.

Το Dimethyl fumarate Polpharma προορίζεται για χρήση από του στόματος

Καταπίνετε κάθε καψάκιο ολόκληρο, με λίγο νερό. Μην κόβετε, θρυμματίζετε, διαλύετε, απομυζείτε ή μασάτε το καψάκιο, καθώς ενδέχεται να αυξηθούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Να παίρνετε το Dimethyl fumarate Polpharma με φαγητό – μπορεί να βοηθήσει να μειωθούν κάποιες από τις πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρονται στην παράγραφο 4).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Dimethyl fumarate Polpharma από την κανονική

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

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Dimethyl fumarate Polpharma

Εάν ξεχάσατε ή παραλείψατε μία δόση, **μην πάρετε διπλή δόση**.

Μπορείτε να πάρετε τη δόση που παραλείψατε εάν αφήσετε μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 ωρών μεταξύ των δόσεων. Διαφορετικά, περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας.

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Dimethyl fumarate Polpharma μπορεί να μειώσει τον αριθμό λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκοκυττάρου). Εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου μιας σπάνιας λοίμωξης του εγκεφάλου που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Η PML μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο. Η PML εμφανίστηκε μετά από 1 έως 5 έτη θεραπείας, οπότε ο γιατρός σας θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθεί τα λευκά σας αιμοσφαίρια καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σας, ενώ και εσείς θα πρέπει να παρακολουθείτε τυχόν δυνητικά συμπτώματα της PML, όπως περιγράφεται παρακάτω. Ο κίνδυνος της PML ενδέχεται να είναι υψηλότερος εάν είχατε λάβει στο παρελθόν κάποιο φάρμακο που έχει επηρεάσει τη λειτουργικότητα του ανοσοποιητικού σας συστήματος.

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

Επομένως, εάν πιστεύετε ότι η ΠΣ σας επιδεινώνεται ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε νέα συμπτώματα ενώ λαμβάνετε θεραπεία με φουμαρικό διμεθυλεστέρα, είναι πολύ σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό. Επίσης, μιλήστε με τον σύντροφο ή τους φροντιστές σας και ενημερώστε τους σχετικά με τη θεραπεία σας.

Μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα που να μην αντιληφθείτε οι ίδιοι.

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

συμπτώματα

Σοβαρές Αλλεργικές αντιδράσεις

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

Το κοκκίνισμα του προσώπου ή του σώματος (*ερυθρίαση*) είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια. Ωστόσο, σε περίπτωση που η ερυθρίαση συνοδεύεται από ερυθρό εξάνθημα ή κνίδωση και παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

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

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

→ Διακόψτε τη λήψη του **Dimethyl fumarate Polpharma** και καλέστε αμέσως έναν γιατρό

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:

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

→ Η λήψη του φαρμάκου σας με φαγητό μπορεί να συμβάλει στη μείωση των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών

Ουσίες που ονομάζονται κετόνες, οι οποίες παράγονται φυσιολογικά από τον οργανισμό, εμφανίζονται πολύ συχνά στις εξετάσεις ούρων κατά τη λήψη του Dimethyl fumarate Polpharma.

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

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα:

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

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

- χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων (*λεμφοπενία, λευκοπενία*) στο αίμα. Ο μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων θα μπορούσε να σημαίνει ότι ο οργανισμός σας είναι λιγότερο ικανός να αντιμετωπίσει μια λοίμωξη. Εάν έχετε μια σοβαρή λοίμωξη (όπως πνευμονία), ενημερώστε

- αμέσως τον γιατρό σας
- πρωτεΐνες (λευκωματίνη) στα ούρα
- αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST) στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 100 άτομα:

- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- μείωση των αιμοπεταλίων

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

- φλεγμονή ήπατος και αύξηση στα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (ALT ή AST σε συνδυασμό με χολερυθρίνη)
- έρπης ζωστήρας με συμπτώματα όπως φουσκάλες, κάψιμο, φαγούρα ή πόνος στο δέρμα, συνήθως στη μία πλευρά του πάνω μέρους του σώματος ή στο πρόσωπο, και με άλλα συμπτώματα, όπως πυρετός και αδυναμία στα πρώτα στάδια της λοίμωξης, ακολουθούμενα από μούδιασμα, φαγούρα ή κόκκινες κηλίδες με έντονο πόνο
- συνάχι (ρινόρροια).

Παιδιά (ηλικίας 13 ετών και άνω) και έφηβοι

Οι παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες ισχύουν και για τα παιδιά και τους εφήβους.

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους σε σχέση με τους ενήλικες, π.χ. πονοκέφαλος, στομαχικός πόνος ή στομαχικές κράμπες, αδιαθεσία (εμετός), πονόλαιμος, βήχας και επώδυνη περίοδος (έμμηνος ρύση).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσετε το Dimethyl fumarate Polpharma

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

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

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Dimethyl fumarate Polpharma

Η δραστική ουσία είναι ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας.

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg: Κάθε καψάκιο περιέχει 120 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg: Κάθε καψάκιο περιέχει 240 mg φουμαρικού διμεθυλεστέρα.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Περιεχόμενο καψακίου: καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, στεαρυλικό φουμαρικό νάτριο, συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος –μεθακρυλικού μεθυλεστέρα, συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος – ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1), σε διασπορά 30%, τάλκης, κιτρικός τριαθυλεστέρας, πολυσορβικό 80, μονοστεατική γλυκερόλη 40-55.

Καψάκιο: ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδηρού οξείδιο κίτρινο (E172), κυανό (E133). Μελάκι καψακίου: κόμμεα λάκκας, σιδηρού οξείδιο μέλαν (E172), προπυλενογλυκολη (E1520), υδροξείδιο του αμμωνίου 28%.

Εμφάνιση του Dimethyl fumarate Polpharma και περιεχόμενα της συσκευασίας

Dimethyl fumarate Polpharma 120 mg: σκληρά καψάκια ζελατίνης, μήκος: 19mm, με λευκό σώμα και κέλυφος ανοιχτού πράσινου χρώματος, με τυπωμένη την ένδειξη «120 mg» στο σώμα και διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 14 ή 56 καψάκια.

Dimethyl fumarate Polpharma 240 mg: σκληρά καψάκια ζελατίνης, μήκος: 23mm, ανοιχτού πράσινου χρώματος, με τυπωμένη την ένδειξη «240 mg» στο σώμα και διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 56 ή 168 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής
Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Πολωνία
τηλ. +48 22 364 61 01

Παρασκευαστής

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Πολωνία

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Oddział Produkcyjny w Nowej Dębie
ul. Metalowca 2, 39-460 Nowa Dęba
Πολωνία

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

FI

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tanska
Puh: +358 010 6133 400
Info.suomi@sandoz.com

FR

Sandoz SAS
49 avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél. : + 33 1 49 64 48 00

NL

Sandoz B.V.

Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

SE

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
Info.sverige@sandoz.com

HR

Predstavnik nositelja odobrenja za Republiku Hrvatsku
Jadran – Galenski laboratorij d.d.
Svilno 20
51000 Rijeka Hrvatska
Tel: + 385 51 546 399

SI

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.o.o. Ljubljana
Litostrojska cesta 46A
1000 Ljubljana

BG

„3. Ф. Полфарма – клон България“
бул. Симеоновско шосе 85 „3“, Офис център Матнолия, вх. Б, ет. 3, офис 3
1734 София, Студентски град
Тел: +359 (2) 440 0843

CZ, SK

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., organizační složka
Květnového vítězství 332/31
149 00 Praha – Chodov
Česká Republika
Tel: +420 272 656 940

DE

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

LV, LT, EE

POLPHARMA S.A. atstovybė
E. Ožeskienes g. 18A
LT-44254 Kaunas
Lietuva/Leedu
Tel. +370 37 325131

CY, EL

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Πολωνία
Τηλ:
+ 48 22 364 61 01

AT, BE, DK, ES, IE, IS, IT, HU, LU, MT, NO, PL, PT, RO, UK (NI)
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Poleń/Pologne/Polonia/Pholainn/Pólland/Lengyelország/Polonja/Polónia/Poland
Tél/Tel/Tlf/Simi/Tel.
+ 48 22 364 61 01

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

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

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ