

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vumerity 231 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 231 mg di diroximel fumarato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente

Capsula bianca, di misura 0 (circa 18 mm di lunghezza), con stampato "DRF 231 mg" con inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vumerity è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (vedere paragrafo 5.1 per importanti informazioni sulle popolazioni per le quali l'efficacia è stata dimostrata).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

Posologia

La dose iniziale è di 231 mg due volte al giorno. Dopo 7 giorni, la dose deve essere aumentata alla dose di mantenimento raccomandata di 462 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

La riduzione temporanea della dose a 231 mg due volte al giorno può ridurre l'insorgenza di rossore e di reazioni avverse gastrointestinali. Entro 1 mese deve essere ripresa la dose raccomandata di 462 mg due volte al giorno.

Se un paziente dimentica una dose, non deve prendere una dose doppia. Il paziente può prendere la dose dimenticata solo rispettando un intervallo di 4 ore tra le dosi. In caso contrario, deve attendere la dose successiva programmata.

Popolazioni speciali

Anziani

Sulla base dei dati derivanti da studi non controllati, il profilo di sicurezza di diroximel fumarato in pazienti di età ≥ 55 anni sembra essere paragonabile ai pazienti di età < 55 anni. Gli studi clinici su diroximel fumarato hanno incluso un numero limitato di pazienti di età pari o superiore a 65 anni e non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni per poter determinare se questi rispondano in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani (vedere

paragrafo 5.2). Sulla base del meccanismo d'azione del principio attivo non vi è alcuna ragione teorica per cui siano necessari aggiustamenti della dose negli anziani.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza a lungo termine di diroximel fumarato non è stata studiata nei pazienti con compromissione renale moderata o severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Diroximel fumarato non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vumerity nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e meno di 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Vumerity nei bambini di età inferiore a 10 anni per l'indicazione di sclerosi multipla recidivante-remittente.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Vumerity deve essere ingerito intero e intatto. Le capsule non devono essere schiacciate o masticate e il contenuto non deve essere disperso nel cibo dato che il rivestimento della capsula previene gli effetti irritanti sull'intestino.

Vumerity può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti che possono manifestare rossore o reazioni avverse gastrointestinali, l'assunzione con il cibo può migliorare la tollerabilità (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri esteri dell'acido fumarico (vedere paragrafo 4.5).

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (*Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) sospetta o confermata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Diroximel fumarato e dimetilfumarato sono metabolizzati in monometil fumarato dopo la somministrazione orale (vedere paragrafo 5.2). Si prevede che i rischi attesi associati a diroximel fumarato siano simili a quelli riferiti per dimetilfumarato, sebbene non tutti i rischi di seguito elencati siano stati osservati specificamente con diroximel fumarato.

Esami del sangue/analisi di laboratorio

Negli studi clinici sono state osservate alterazioni delle analisi di laboratorio per la funzionalità renale in pazienti trattati con dimetilfumarato (vedere paragrafo 4.8). Le implicazioni cliniche di queste alterazioni non sono note. Una valutazione della funzionalità renale (ad es. creatinina, valori ematici di azoto ureico e analisi delle urine) è raccomandata prima dell'inizio della terapia con Vumerity, dopo 3 e 6 mesi di terapia e successivamente ogni 6-12 mesi, come clinicamente indicato.

Dal trattamento con dimetilfumarato può derivare un danno epatico da farmaci, inclusi l'aumento degli

enzimi epatici (≥ 3 volte il limite superiore della norma (ULN)) e l'incremento dei livelli di bilirubina totale (≥ 2 volte ULN). Il tempo all'insorgenza può essere immediato, di diverse settimane o più lungo. La risoluzione delle reazioni avverse è stata osservata dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda di valutare i livelli sierici delle aminotransferasi (ad es. alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST)) e della bilirubina totale prima di iniziare il trattamento e durante lo stesso, come clinicamente indicato.

I pazienti trattati con diroximel fumarato possono sviluppare linfopenia (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento, deve essere eseguito un nuovo emocromo completo, compresi i linfociti. Qualora si riscontri una conta linfocitaria al di sotto del range normale, deve essere condotta un'attenta valutazione delle possibili cause prima di iniziare la terapia. Vumerity non è stato studiato nei pazienti con una conta linfocitaria pre-esistente bassa ed è necessario prestare attenzione durante il trattamento di questi pazienti. La terapia non deve essere iniziata in pazienti con linfopenia severa (conte linfocitarie $< 0,5 \times 10^9/L$).

Dopo l'inizio della terapia, è necessario effettuare una valutazione dell'emocromo completo, compresi i linfociti, ogni 3 mesi.

Si raccomanda una maggior vigilanza dei pazienti con linfopenia a causa di un maggior rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), come indicato di seguito:

- nei pazienti con linfopenia severa prolungata (conte linfocitarie $< 0,5 \times 10^9/L$) che persiste per oltre 6 mesi la terapia deve essere interrotta;
- in pazienti con prolungate riduzioni moderate delle conte linfocitarie da $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a $< 0,8 \times 10^9/L$ per oltre 6 mesi, si deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio della terapia;
- in pazienti con conte linfocitarie al di sotto dell'LLN, definito dall'intervallo di riferimento del laboratorio locale, si raccomanda un monitoraggio periodico della conta assoluta dei linfociti. Devono essere presi in considerazione altri fattori che possono ulteriormente aumentare il rischio individuale di PML (vedere la sezione sulla PML).

È necessario monitorare le conte linfocitarie fino al loro recupero (vedere paragrafo 5.1). A seguito del recupero e in assenza di opzioni terapeutiche alternative, le decisioni riguardo all'eventualità di ricominciare o meno la terapia con Vumerity dopo l'interruzione del trattamento si devono fondare sul giudizio clinico.

Imaging a risonanza magnetica (RM)

Prima di iniziare il trattamento, deve essere disponibile una RM al basale (solitamente entro 3 mesi) da usare come riferimento. La necessità di ulteriori esami di RM deve essere valutata in accordo alle raccomandazioni nazionali e locali. La RM può essere presa in considerazione nell'ambito dell'aumento del livello di vigilanza nei pazienti considerati a maggior rischio di PML. In caso di sospetto clinico di PML, è necessario eseguire immediatamente una RM a fini diagnostici.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

In pazienti trattati con dimetilfumarato sono stati segnalati casi di PML (vedere paragrafo 4.8). La PML è un'infezione opportunistica causata dal virus di John Cunningham (JCV), che può essere fatale o comportare una disabilità severa.

Con dimetilfumarato e altri medicinali contenenti fumarati si sono verificati casi di PML nell'ambito di una linfopenia (conte linfocitarie inferiori al limite inferiore di normalità (*lower limit of normal*, LLN)). La linfopenia prolungata da moderata a severa sembra aumentare il rischio di PML con dimetilfumarato; tuttavia il rischio non può essere escluso neanche in pazienti con linfopenia lieve.

Altri fattori che possono contribuire all'aumento del rischio di PML nell'ambito della linfopenia sono:

- durata della terapia con Vumerity. Casi di PML si sono verificati dopo circa 1 - 5 anni di trattamento con dimetilfumarato, anche se non si conosce l'esatta relazione con la durata del trattamento,
- rilevante riduzione della conta dei linfociti T CD4+ e specialmente CD8+, che sono importanti per la difesa immunitaria (vedere paragrafo 4.8), e
- precedente terapia immunosoppressiva o immunomodulante (vedere sotto).

I medici devono valutare i loro pazienti per stabilire se i sintomi siano indicativi di disfunzione neurologica e, in tal caso, se questi sintomi sono tipici della SM o se possono suggerire la PML.

Al primo segno o sintomo suggestivo di PML, Vumerity deve essere sospeso e devono essere eseguite appropriate valutazioni diagnostiche, inclusa la determinazione del DNA di JCV nel liquido cerebrospinale (CSF) mediante la metodologia della reazione a catena della polimerasi (PCR) quantitativa. I sintomi della PML possono essere simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. I sintomi tipicamente associati alla PML sono vari, progrediscono nell'arco di giorni o settimane e comprendono debolezza progressiva di un lato del corpo o scarsa coordinazione degli arti, disturbi della vista e alterazioni del pensiero, della memoria e dell'orientamento che provocano confusione e cambiamenti della personalità. I medici devono essere particolarmente attenti a sintomi suggestivi di PML che il paziente potrebbe non notare. Inoltre si deve raccomandare ai pazienti di informare del trattamento il partner o chi li assiste, poiché questi ultimi potrebbero notare sintomi di cui il paziente non è consapevole.

La PML può verificarsi soltanto in presenza di un'infezione da JCV. Si deve considerare che nei pazienti trattati con dimetilfumarato o Vumerity non è stata studiata l'influenza della linfopenia sull'accuratezza dell'analisi degli anticorpi anti-JCV sierici. Inoltre, si deve considerare che un test negativo per gli anticorpi anti-JCV (in presenza di conte linfocitarie normali) non esclude la possibilità di una successiva infezione da JCV.

Se un paziente sviluppa la PML, la terapia con Vumerity deve essere interrotta definitivamente.

Precedente trattamento con terapie immunosoppressive o immunomodulanti

Non sono stati effettuati studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di diroximel fumarato in pazienti che passano da altre terapie che modificano il decorso della malattia. È possibile che terapie immunosoppressive precedenti contribuiscano allo sviluppo della PML.

Si sono verificati casi di PML in pazienti trattati in precedenza con natalizumab, per cui è noto il rischio di PML. I medici devono essere a conoscenza del fatto che i casi di PML verificatisi dopo recente interruzione di natalizumab possono non presentare linfopenia.

Inoltre, una maggioranza di casi di PML confermati con dimetilfumarato si è verificata in pazienti sottoposti a precedente trattamento immunomodulante.

Quando i pazienti passano da un'altra terapia che modifica il decorso della malattia a Vumerity, è necessario tenere in considerazione l'emivita e il meccanismo d'azione dell'altra terapia per evitare un effetto additivo sul sistema immunitario e, al contempo, ridurre il rischio di riattivazione della SM. Si consiglia un emocromo completo prima dell'inizio del trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento (vedere "Esami del sangue/analisi di laboratorio" sopra).

Compromissione renale severa

La sicurezza a lungo termine di diroximel fumarato non è stata studiata nei pazienti con compromissione renale moderata o severa. Pertanto, è necessario usare cautela quando si considera il trattamento in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica severa

Diroximel fumarato non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa. Pertanto, è necessario usare cautela quando si considera il trattamento in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Patologia gastrointestinale attiva severa

Diroximel fumarato non è stato studiato nei pazienti affetti da malattia gastrointestinale attiva severa. Pertanto, è necessario usare cautela quando si considera il trattamento in questi pazienti.

Rossore

Negli studi clinici registrativi con dimetilfumarato, 3 su un totale di 2.560 pazienti trattati con dimetilfumarato hanno presentato sintomi gravi di rossore, probabilmente riconducibili a reazioni di ipersensibilità o anafilattoidi. Queste reazioni avverse non sono state pericolose per la vita, ma hanno richiesto l'ospedalizzazione. I medici prescrittori e i pazienti devono essere consapevoli di questa possibilità nel caso di reazioni di rossore severe con Vumerity (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 4.8).

I dati derivati da studi condotti in volontari sani suggeriscono che il rossore associato a dimetilfumarato è probabilmente mediato dalle prostaglandine. Un breve ciclo di trattamento con 75 mg di acido acetilsalicilico senza rivestimento enterico può essere di beneficio nei pazienti che manifestano rossore intollerabile (vedere paragrafo 4.5). In due studi condotti in volontari sani, l'insorgenza e la gravità del rossore si sono ridotti durante il periodo di somministrazione.

Reazioni anafilattiche

Casi di anafilassi/reazione anafilattoide sono stati segnalati dopo la somministrazione di dimetilfumarato nel periodo post-marketing. I sintomi possono comprendere dispnea, ipossia, ipotensione, angioedema, eruzione cutanea o orticaria. Il meccanismo dell'anafilassi indotta da dimetilfumarato non è noto. Queste reazioni si verificano generalmente dopo la prima dose, ma possono comparire anche in qualsiasi momento durante il trattamento e possono essere gravi e potenzialmente pericolose per la vita. I pazienti devono essere avvertiti di sospendere Vumerity e di chiedere assistenza medica immediata nel caso in cui si manifestino segni o sintomi di anafilassi. Il trattamento non deve essere ripreso (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni

Negli studi di fase 3 controllati verso placebo con dimetilfumarato, l'incidenza di infezioni (60% rispetto a 58%) e di infezioni gravi (2% rispetto a 2%) è risultata simile nei pazienti trattati rispettivamente con dimetilfumarato o placebo.

Dimetilfumarato esercita proprietà immunomodulatorie (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti in trattamento con Vumerity devono essere avvisati di segnalare i sintomi di infezioni al medico. Se un paziente sviluppa un'infezione grave deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento e si devono rivalutare i benefici e i rischi prima di iniziare nuovamente la terapia. I pazienti con infezioni gravi non devono iniziare il trattamento fino alla risoluzione della(e) infezione(i).

Non è stato osservato un incremento dell'incidenza di infezioni gravi in pazienti trattati con dimetilfumarato con conta linfocitaria $< 0,8 \times 10^9/L$ o $< 0,5 \times 10^9/L$. Qualora si prosegua la terapia con Vumerity in presenza di linfopenia prolungata da moderata a severa, non si può escludere il rischio di un'infezione opportunistica, compresa la PML (vedere la sezione riguardante la PML).

Infezioni da herpes zoster

Con diroximel fumarato e dimetilfumarato si sono verificati casi di infezione da herpes zoster. La maggior parte dei casi correlati a dimetilfumarato non era grave, tuttavia sono stati riportati casi gravi, inclusi herpes zoster diffuso, herpes zoster oftalmico, herpes zoster oticus, infezione neurologica da herpes zoster, meningoencefalite da herpes zoster e meningomielite da herpes zoster. Questi eventi si possono verificare in qualsiasi momento durante il trattamento. I pazienti devono essere monitorati per la presenza di segni e sintomi di infezione da herpes zoster, soprattutto in caso di linfocitopenia concomitante. Nel caso in cui si manifesti infezione da herpes zoster, deve essere somministrato un trattamento appropriato. Deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento nei pazienti con infezioni gravi fino alla risoluzione dell'infezione (vedere paragrafo 4.8).

Inizio del trattamento

Il trattamento deve essere iniziato gradualmente, per ridurre l'insorgenza di rossore e di reazioni avverse gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome di Fanconi

Sono stati segnalati casi di sindrome di Fanconi con l'uso di un medicinale contenente dimetilfumarato in associazione ad altri esteri dell'acido fumarico. La diagnosi precoce della sindrome di Fanconi e l'interruzione del trattamento con Vumerity sono importanti per prevenire l'insorgenza di compromissione renale e osteomalacia, poiché la sindrome è generalmente reversibile. I segni più importanti sono proteinuria, glicosuria (con livelli glicemici normali), iperaminoaciduria e fosfaturia (possibilmente concomitante con ipofosfatemia). La progressione può includere sintomi quali poliuria, polidipsia e debolezza muscolare prossimale. In casi rari si possono verificare osteomalacia ipofosfatica con dolore osseo non localizzato, livelli elevati di fosfatasi alcalina nel siero e fratture da stress. Ancora più importante, la sindrome di Fanconi può manifestarsi senza essere accompagnata da livelli elevati di creatinina o tasso di filtrazione glomerulare basso. In caso di sintomi dubbi, si deve prendere in considerazione la sindrome di Fanconi e devono essere eseguiti esami appropriati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Durante il trattamento, deve essere evitato l'utilizzo concomitante di altri esteri dell'acido fumarico (topici o sistemici).

Vumerity non deve essere somministrato in concomitanza con dimetilfumarato.

Non sono stati identificati potenziali rischi di interazioni dagli studi *in vitro* e/o *in vivo* dell'inibizione di trasportatori, dagli studi *in vitro* dell'induzione e dell'inibizione del CYP o dagli studi del legame con le proteine di diroximel fumarato e dei suoi principali metaboliti, il metabolita attivo monometilfumarato (MMF) e il metabolita inattivo 2-idrossimetil succinimide (HES).

Sebbene non siano stati effettuati studi con diroximel fumarato, gli studi *in vitro* dell'induzione del CYP non hanno dimostrato un'interazione tra dimetilfumarato e contraccettivi orali. In uno studio *in vivo*, la somministrazione concomitante di dimetilfumarato e di un contraccettivo orale combinato (norgestimato ed etinilestradiolo) non ha determinato variazioni rilevanti nell'esposizione al contraccettivo orale. Non sono stati condotti studi d'interazione con contraccettivi orali contenenti altri progestinici, tuttavia non è atteso un effetto di diroximel fumarato sulla loro esposizione.

Diroximel fumarato non è stato studiato in associazione a terapie antineoplastiche o immunosoppressive e si deve pertanto usare cautela durante la somministrazione concomitante. Negli studi clinici sulla SM, il trattamento concomitante delle recidive con un breve ciclo di corticosteroidi somministrati per via endovenosa non è stato associato ad un aumento clinicamente rilevante dell'infezione.

La co-somministrazione di vaccini non vivi, secondo il programma di vaccinazione nazionale, può essere presa in considerazione durante la terapia con Vumerity. In uno studio clinico che ha coinvolto un totale di 71 pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR), nei pazienti trattati con dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno per almeno 6 mesi (n = 38) o interferone non pegilato per almeno 3 mesi (n = 33) è insorta una risposta immunitaria paragonabile (definita come un aumento ≥ 2 volte dal titolo pre-vaccinazione a quello post-vaccinazione) al tossoide tetanico (antigene di richiamo) e a un vaccino antimeningococcico polisaccaridico C coniugato (neoantigene), mentre la risposta immunitaria a diversi sierotipi di un vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente non coniugato (antigene T-indipendente) variava in entrambi i gruppi di trattamento. Una risposta immunitaria positiva, definita come aumento ≥ 4 volte del titolo anticorpale ai tre vaccini, è stata raggiunta da un minore numero di pazienti in entrambi i gruppi di trattamento. Piccole differenze numeriche nella risposta al tossoide tetanico e al polisaccaride pneumococcico sierotipo 3 sono state notate a favore di interferone non pegilato.

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza di vaccini vivi attenuati nei pazienti trattati con Vumerity. I vaccini vivi potrebbero comportare un rischio aumentato di infezione clinica e non devono essere somministrati a pazienti a meno che, in casi eccezionali, questo rischio potenziale sia considerato meno importante del rischio della mancata vaccinazione per il soggetto.

Le evidenze derivanti da studi condotti su volontari sani suggeriscono che il rossore associato a dimetilfumarato è probabilmente mediato dalle prostaglandine. In due studi condotti su volontari sani con dimetilfumarato, la somministrazione di 325 mg (o equivalente) di acido acetilsalicilico senza rivestimento enterico, 30 minuti prima di dimetilfumarato, con assunzione rispettivamente nel corso di 4 giorni e nel corso di 4 settimane, non ha modificato il profilo farmacocinetico di dimetilfumarato. I potenziali rischi associati alla terapia con acido acetilsalicilico devono essere considerati prima della co-somministrazione con Vumerity nei pazienti con SM recidivante-remittente. L'uso continuativo a lungo termine (> 4 settimane) dell'acido acetilsalicilico non è stato studiato (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La terapia concomitante con medicinali nefrotossici (come aminoglicosidi, diuretici, antinfiammatori non steroidei o litio) può aumentare potenziali reazioni avverse renali (ad es. proteinuria, vedere paragrafo 4.8) nei pazienti trattati con Vumerity (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di diroximel fumarato in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Vumerity non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive appropriate (vedere paragrafo 4.5). Vumerity deve essere utilizzato durante la gravidanza soltanto se è chiaramente necessario e se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se diroximel fumarato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Vumerity tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di Vumerity sulla fertilità umana. I dati forniti dagli studi sugli animali con diroximel fumarato non hanno mostrato compromissione della fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vumerity non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Dopo la somministrazione orale, diroximel fumarato e dimetilfumarato sono metabolizzati rapidamente in monometil fumarato prima di raggiungere la circolazione sistemica. Una volta metabolizzati, le reazioni avverse sono simili.

Le reazioni avverse più comuni per dimetilfumarato sono state rossore (35%) ed eventi gastrointestinali (cioè diarrea 14%, nausea 12%, dolore addominale 10%, dolore addominale superiore 10%). Le reazioni avverse segnalate più comunemente che hanno condotto all'interruzione della terapia nei pazienti trattati con dimetilfumarato sono state il rossore (3%) e gli eventi gastrointestinali (4%).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 sono riportate le reazioni avverse che sono state segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto ai pazienti trattati con placebo in due studi clinici registrativi di fase 3 controllati verso placebo e nell'esperienza post-marketing.

Le reazioni avverse sono presentate secondo la terminologia raccomandata di cui alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA. L'incidenza delle reazioni avverse riportate di seguito è espressa secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Gastroenterite	Comune
	Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) ¹	Non nota
	Herpes zoster ¹	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfopenia ^{1, 2}	Comune
	Leucopenia	Comune
	Trombocitopenia	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune
	Anafilassi	Non nota
	Dispnea	Non nota
	Ipossia	Non nota
	Ipotensione	Non nota
	Angioedema	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Sensazione di bruciore	Comune
Patologie vascolari	Rossore ¹	Molto comune
	Vampata di calore	Comune

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Rinorrea	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	Dolore addominale superiore	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Vomito	Comune
	Dispepsia	Comune
	Gastrite	Comune
Patologie epatobiliari	Disturbo gastrointestinale	Comune
	Aspartato aminotransferasi aumentata ¹	Comune
	Alanina aminotransferasi aumentata ¹	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Danno epatico da farmaci	Non nota
	Prurito	Comune
	Eruzione cutanea	Comune
	Eritema	Comune
Patologie renali e urinarie	Alopecia	Comune
	Proteinuria	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore	Comune
Esami diagnostici	Chetoni nelle urine	Molto comune
	Albumina urinaria presente	Comune
	Conta dei leucociti diminuita	Comune

¹ Per ulteriori informazioni vedere “Descrizione di reazioni avverse selezionate”

² La linfopenia è stata segnalata con frequenza “molto comune” in uno studio di fase 3, in aperto, non controllato con diroximel fumarato

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Rossore

Negli studi clinici con dimetilfumarato controllati con placebo, l’incidenza del rossore (34% verso 5%) e delle vampate di calore (7% verso 2%) è risultata aumentata nei pazienti trattati con dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno rispetto a quelli trattati con il placebo. Il rossore è in genere descritto come rossore o vampate di calore, ma può includere altri eventi (ad es. calore, arrossamento, prurito e sensazione di bruciore). Gli eventi di rossore tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e, nei pazienti che li manifestano, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l’intero trattamento con dimetilfumarato. La maggior parte dei pazienti con rossore ha avuto eventi di grado lieve o moderato. Complessivamente, il 3% dei pazienti trattati con dimetilfumarato ha interrotto il trattamento a causa di rossore. L’incidenza di rossore grave, che può essere caratterizzato da eritema generalizzato, eruzione cutanea e/o prurito, è stata osservata in meno dell’1% dei pazienti trattati con dimetilfumarato (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Nello studio di fase 3 in doppio cieco con diroximel fumarato (vedere paragrafo 5.1), rossore e vampate di calore sono stati segnalati nel 32,8% e nell’1,6% dei pazienti trattati con diroximel fumarato e nel 40,6% e nello 0,8% dei pazienti trattati con dimetilfumarato. Non si sono verificati eventi gravi di rossore o interruzioni dovuti a rossore.

Gastrointestinali

L'incidenza degli eventi gastrointestinali (ad es. diarrea [14% verso 10%], nausea [12% verso 9%], dolore addominale superiore [10% verso 6%], dolore addominale [9% verso 4%], vomito [8% verso 5%] e dispepsia [5% verso 3%]) è risultata aumentata nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto a quelli trattati con placebo. Gli eventi gastrointestinali tendono a insorgere agli inizi della terapia (soprattutto durante il primo mese) e, nei pazienti che manifestano eventi gastrointestinali, questi eventi possono continuare a verificarsi in modo intermittente durante l'intero trattamento con dimetilfumarato. Nella maggior parte dei pazienti che hanno manifestato eventi gastrointestinali, questi sono stati di grado lieve o moderato. Il 4% dei pazienti trattati con dimetilfumarato ha interrotto la terapia a causa degli eventi gastrointestinali. L'incidenza di eventi gastrointestinali gravi, comprese gastroenterite e gastrite, è stata osservata nell'1% dei pazienti trattati con dimetilfumarato (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse gastrointestinali segnalate nello studio clinico con diroximel fumarato e dimetilfumarato sono presentate nel paragrafo 5.1.

Funzione epatica

Sulla base dei dati derivanti da studi con dimetilfumarato controllati verso placebo, nella maggior parte dei pazienti in cui si sono verificati aumenti delle transaminasi epatiche, queste erano < 3 volte il limite superiore di norma (ULN). La maggiore incidenza degli incrementi delle transaminasi epatiche nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto al placebo è stata osservata soprattutto durante i primi 6 mesi di terapia. Incrementi dell'alanina-aminotransferasi e dell'aspartato-aminotransferasi (AST) ≥ 3 volte ULN sono stati osservati rispettivamente nel 5% e nel 2% dei pazienti trattati con placebo e nel 6% e nel 2% dei pazienti trattati con dimetilfumarato. Le interruzioni della terapia dovute a transaminasi epatiche elevate sono state < 1% e simili nei pazienti trattati con dimetilfumarato o placebo. Incrementi delle transaminasi ≥ 3 volte ULN con incrementi concomitanti della bilirubina totale > 2 volte ULN, indicativi di un danno epatico da farmaci, non sono stati osservati durante gli studi controllati con placebo, ma sono stati riportati nell'esperienza post-marketing dopo la somministrazione di dimetilfumarato; tali reazioni si sono risolte con l'interruzione del trattamento.

Linfopenia

Nello studio di fase 3, in aperto, non controllato su diroximel fumarato, il trattamento è stato interrotto nei pazienti con conte linfocitarie < $0,5 \times 10^9/L$ confermate che persistevano per almeno 4 settimane.

Negli studi controllati verso placebo con dimetilfumarato, nella maggior parte dei pazienti (> 98%) i valori dei linfociti erano normali prima di iniziare la terapia. Una volta iniziato il trattamento con dimetilfumarato, le conte linfocitarie medie sono diminuite nel corso del primo anno e successivamente si sono stabilizzate. In media, le conte linfocitarie sono diminuite del 30% circa rispetto al valore basale. Le conte linfocitarie media e mediana sono rimaste entro i limiti normali. Conte linfocitarie < $0,5 \times 10^9/L$ sono state osservate in < 1% dei pazienti trattati con placebo e nel 6% dei pazienti trattati con dimetilfumarato. Una conta linfocitaria < $0,2 \times 10^9/L$ è stata osservata in un (1) paziente trattato con diroximel fumarato e in nessun paziente trattato con placebo.

In studi clinici (sia con controllo sia senza) il 41% dei pazienti trattati con dimetilfumarato presentava linfopenia (definita in questi studi come conte < $0,91 \times 10^9/L$). Nel 28% dei pazienti si è osservata linfopenia lieve (conte da $\geq 0,8 \times 10^9/L$ a < $0,91 \times 10^9/L$), nell'11% dei pazienti linfopenia moderata (conte da $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a < $0,8 \times 10^9/L$) che persisteva per almeno sei mesi e nel 2% dei pazienti è stata osservata linfopenia severa (conte < $0,5 \times 10^9/L$) che persisteva per almeno sei mesi. Nel gruppo con linfopenia severa la maggioranza delle conte linfocitarie rimaneva < $0,5 \times 10^9/L$ con la terapia continuata.

In aggiunta, in uno studio post-marketing prospettico non controllato, alla settimana 48 di trattamento con dimetilfumarato (n = 185), le cellule T CD4+ risultavano diminuite in maniera moderata (conte da $\geq 0,2 \times 10^9/L$ a < $0,4 \times 10^9/L$) o severa (< $0,2 \times 10^9/L$) rispettivamente nel 37% o 6% massimo dei

pazienti. Le cellule T CD8+, invece, si sono ridotte con maggiore frequenza, con conte $< 0,2 \times 10^9/L$ nel 59% massimo dei pazienti e conte $< 0,1 \times 10^9/L$ nel 25% massimo dei pazienti.

In studi clinici controllati e non controllati, i pazienti che hanno interrotto la terapia con dimetilfumarato con conte linfocitarie al di sotto del limite inferiore di normalità (LLN) sono stati monitorati per il recupero della conta linfocitaria all'LLN (vedere paragrafo 5.1).

Infezioni, incluse PML e infezioni opportunistiche

Sono stati segnalati casi di infezioni da virus di John Cunningham (JCV) che causavano PML con dimetilfumarato (vedere paragrafo 4.4). La PML può essere fatale o provocare disabilità severa. In una sperimentazione clinica un paziente che assumeva dimetilfumarato ha sviluppato la PML nel quadro di linfopenia severa prolungata (conte linfocitarie prevalentemente $< 0,5 \times 10^9/L$ per 3,5 anni) con un esito fatale. Nel contesto post-marketing la PML si è verificata in presenza di linfopenia lieve e moderata (da $> 0,5 \times 10^9/L$ a $< LLN$, definita dall'intervallo di riferimento del laboratorio locale).

In diversi casi di PML con determinazione delle conte dei sottotipi di cellule T al momento della diagnosi di PML, è emerso che le conte di cellule T CD8+ erano diminuite fino a $< 0,1 \times 10^9/L$, mentre le conte di cellule T CD4+ si erano ridotte in misura variabile (da $< 0,05$ a $0,5 \times 10^9/L$) ed erano correlate soprattutto con l'entità generale della linfopenia ($< 0,5 \times 10^9/L$ a $< LLN$). Conseguentemente, il rapporto CD4+/CD8+ era aumentato in questi pazienti.

La linfopenia prolungata da moderata a severa sembra aumentare il rischio di PML con dimetilfumarato e nello stesso modo con diroximel fumarato; tuttavia la PML si è verificata anche in pazienti con linfopenia lieve trattati con dimetilfumarato. Inoltre, la maggioranza dei casi di PML nel contesto post-marketing si è verificata in pazienti di età > 50 anni.

Con l'uso di dimetilfumarato sono stati segnalati casi di infezione da herpes zoster. Nello studio di estensione a lungo termine in cui 1.736 pazienti con SM sono stati trattati con dimetilfumarato, il 5% dei pazienti ha manifestato uno o più eventi di infezione da herpes zoster e la maggior parte di tali eventi è stata di entità lieve o moderata. La maggioranza dei pazienti, inclusi coloro che hanno manifestato una grave infezione da herpes zoster, presentava conte linfocitarie superiori al limite inferiore di normalità. Nella maggioranza dei pazienti con concomitanti conte linfocitarie inferiori all'LLN, la linfopenia è stata classificata come moderata o severa. Nel contesto post-marketing, la maggioranza dei casi di infezione da herpes zoster non è stata grave e si è risolta con il trattamento. Sono disponibili dati limitati sulla conta linfocitaria assoluta (*absolute lymphocyte count* -ALC) in pazienti con infezione da herpes zoster nel contesto post-marketing. Tuttavia, quando i dati sono stati riportati, la maggior parte dei pazienti manifestava linfopenia moderata (da $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a $< 0,8 \times 10^9/L$) o severa (da $< 0,5 \times 10^9/L$ a $0,2 \times 10^9/L$) (vedere paragrafo 4.4).

Anormalità di laboratorio

Negli studi clinici con dimetilfumarato controllati con placebo, la misurazione dei chetoni nelle urine (1+ o superiore) è risultata superiore nei pazienti trattati con dimetilfumarato (45%) rispetto al placebo (10%). Non sono state osservate conseguenze impreviste negli studi clinici.

I livelli di 1,25-diidrossivitamina D sono diminuiti nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto a quelli trattati con placebo (diminuzione della percentuale mediana dal basale a 2 anni rispettivamente del 25% e del 15%) e i livelli di paratormone (PTH) sono saliti nei pazienti trattati con dimetilfumarato rispetto a quelli trattati con il placebo (aumento della percentuale mediana dal basale a 2 anni rispettivamente del 29% e del 15%). I valori medi per entrambi i parametri sono rimasti entro il range normale.

Durante i primi 2 mesi di terapia con dimetilfumarato è stato osservato un aumento transitorio delle conte medie degli eosinofili.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di Vumerity in pazienti pediatrici non è stata ancora stabilita.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Nei casi di sovradosaggio riportati, i sintomi descritti erano coerenti con il profilo noto di reazioni avverse del medicinale. Non esistono interventi terapeutici noti finalizzati ad aumentare l'eliminazione di diroximel fumarato né esistono antidoti noti. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di iniziare un trattamento sintomatico di supporto come clinicamente indicato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, altri immunosoppressori, codice ATC: L04AX09

Meccanismo d'azione

Il meccanismo con cui dimetilfumarato esercita gli effetti terapeutici nella SM non è pienamente compreso. Diroximel fumarato agisce attraverso il principale metabolita attivo, monometilfumarato. Gli studi preclinici indicano che le risposte farmacodinamiche di monometilfumarato sembrano essere mediate, almeno in parte, attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare 2 eritroide 2-correlato (Nrf2). È stato dimostrato che nei pazienti dimetilfumarato provoca la sovraregolazione (*up-regulation*) dei geni antiossidanti dipendenti da Nrf2.

Effetti farmacodinamici

Effetti sul sistema immunitario

Negli studi clinici, dimetilfumarato ha dimostrato proprietà anti-infiammatorie e immunomodulatorie. Dimetilfumarato e monometilfumarato (il metabolita attivo di diroximel fumarato e di dimetilfumarato) hanno ridotto significativamente l'attivazione delle cellule del sistema immunitario e il successivo rilascio di citochine pro-infiammatorie in risposta agli stimoli infiammatori; inoltre, hanno influito sui fenotipi linfocitari tramite una sottoregolazione (*down-regulation*) dei profili delle citochine pro-infiammatorie (T_H1, T_H17) e hanno favorito la produzione delle citochine anti-infiammatorie (T_H2). Negli studi di fase 3 nei pazienti con SM (DEFINE, CONFIRM ed ENDORSE), durante il trattamento con dimetilfumarato, la conta linfocitaria media è diminuita in media del 30% circa rispetto al valore basale nel corso del primo anno, con una successiva fase di stabilizzazione. In questi studi, i pazienti che hanno interrotto la terapia con dimetilfumarato con conte linfocitarie al di sotto del limite inferiore di normalità (LLN, 910 cellule/mm³) sono stati monitorati per il recupero della conta linfocitaria all'LLN.

La Figura 1 mostra la proporzione di pazienti senza linfopenia severa prolungata con raggiungimento stimato dell'LLN sulla base del metodo di Kaplan-Meier. Il basale di recupero (*recovery baseline*, RBL) è stato definito come l'ultima ALC in corso di trattamento prima dell'interruzione di dimetilfumarato. La proporzione stimata di pazienti con recupero all'LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/L$) alla settimana 12 e alla settimana 24, in seguito a linfopenia lieve, moderata o severa all'RBL, è riportata nella Tabella 2, nella Tabella 3 e nella Tabella 4 con intervalli di confidenza (IC) puntuali al 95%. L'errore standard dello stimatore di Kaplan-Meier della funzione di sopravvivenza è calcolato mediante la formula di Greenwood.

Figura 1: Metodo di Kaplan-Meier; proporzione di pazienti con recupero all'LLN di ≥ 910 cellule/mm³ dal basale di recupero (RBL)

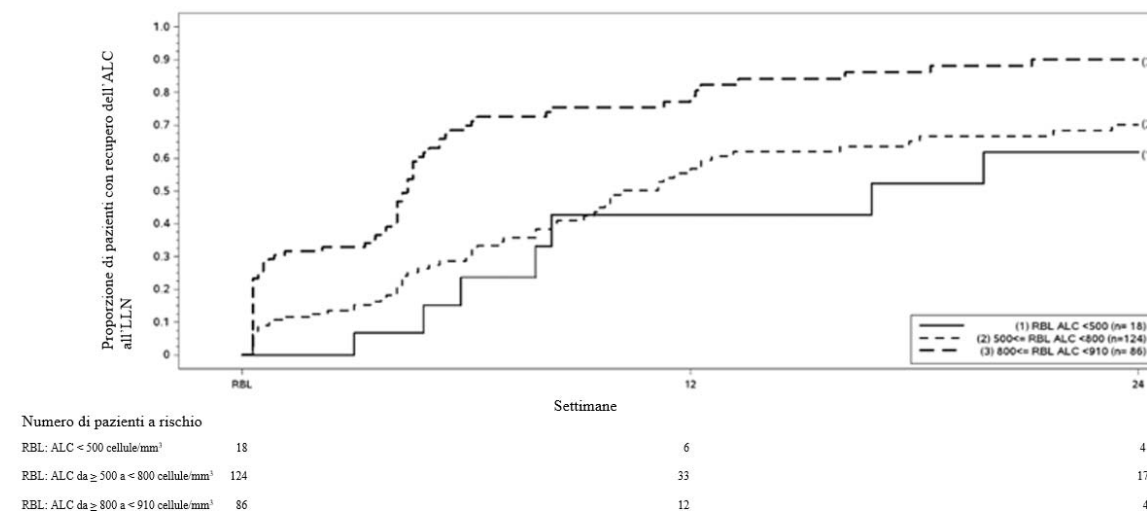


Tabella 2: Metodo di Kaplan-Meier; proporzione di pazienti con raggiungimento stimato dell'LLN, linfopenia lieve al basale di recupero (RBL), esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata

Numero di pazienti con linfopenia lieve ^a a rischio	Basale n = 86	Settimana 12 n = 12	Settimana 24 n = 4
Proporzione che raggiunge l'LLN (IC 95%)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pazienti con $ALC < 910$ e ≥ 800 cellule/mm³ all'RBL, esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata.

Tabella 3: Metodo di Kaplan-Meier; proporzione di pazienti con raggiungimento stimato dell'LLN, linfopenia moderata al basale di recupero (RBL), esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata

Numero di pazienti con linfopenia moderata ^a a rischio	Basale n = 124	Settimana 12 n = 33	Settimana 24 n = 17
Proporzione che raggiunge l'LLN (IC 95%)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pazienti con $ALC < 800$ e ≥ 500 cellule/mm³ all'RBL, esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata.

Tabella 4: Metodo di Kaplan-Meier; proporzione di pazienti con raggiungimento stimato dell'LLN, linfopenia severa al basale di recupero (RBL), esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata

Numero di pazienti con linfopenia severa^a a rischio	Basale n = 18	Settimana 12 n = 6	Settimana 24 n = 4
Proporzione che raggiunge l'LLN (IC 95%)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pazienti con ALC < 500 cellule/mm³ all'RBL, esclusi i pazienti con linfopenia severa prolungata.

Efficacia e sicurezza clinica

Dopo la somministrazione orale, diroximel fumarato e dimetilfumarato sono metabolizzati rapidamente dalle esterasi nello stesso metabolita attivo, monometilfumarato, prima di raggiungere la circolazione sistemica. La comparabilità farmacocinetica di diroximel fumarato e dimetilfumarato mediante l'analisi dell'esposizione di monometilfumarato è stata dimostrata (vedere paragrafo 5.2), pertanto si prevede che i profili di efficacia siano simili.

Studi clinici con dimetilfumarato

Sono stati condotti due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 2 anni (DEFINE con 1.234 pazienti e CONFIRM con 1.417 pazienti) in pazienti con SMRR. In questi studi non sono stati inclusi pazienti con forme progressive di sclerosi multipla.

L'efficacia (vedere la tabella sotto) e la sicurezza sono state dimostrate in pazienti con punteggi della scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*, scala espansa dello stato di disabilità) compresi tra 0 e 5 incluso, che avevano avuto almeno 1 recidiva durante l'anno precedente la randomizzazione o una risonanza magnetica (RM) dell'encefalo che dimostrasse almeno una lesione captante gadolinio (Gd+) nelle 6 settimane precedenti la randomizzazione. Nello studio CONFIRM è stato incluso un braccio di confronto a singolo cieco (*rater-blinded*, cioè il medico/lo sperimentatore che valuta la risposta al trattamento nello studio era in condizioni di cecità) di trattamento con glatiramer acetato.

Nello studio DEFINE, i pazienti avevano le seguenti caratteristiche basali mediane: età 39 anni, durata della patologia 7,0 anni, punteggio della scala EDSS 2,0. Inoltre, il 16% dei pazienti aveva un punteggio della scala EDSS > 3,5, il 28% aveva avuto ≥ 2 ricadute nell'anno precedente e il 42% aveva precedentemente ricevuto altri trattamenti approvati per la sclerosi multipla. Nella coorte RM, il 36% dei pazienti inclusi nello studio aveva lesioni captanti gadolinio (Gd+) al basale (numero medio di lesioni Gd+ 1,4).

Nello studio CONFIRM, i pazienti avevano le seguenti caratteristiche basali mediane: età 37 anni, durata della patologia 6,0 anni, punteggio della scala EDSS 2,5. Inoltre il 17% dei pazienti aveva un punteggio della scala EDSS > 3,5, il 32% aveva avuto ≥ 2 ricadute nell'anno precedente e il 30% aveva precedentemente ricevuto altri trattamenti approvati per la sclerosi multipla. Nella coorte RM, il 45% dei pazienti inclusi nello studio aveva lesioni captanti gadolinio (Gd+) al basale (numero medio di lesioni Gd+ 2,4).

Rispetto al placebo, i pazienti trattati con dimetilfumarato hanno avuto una riduzione clinicamente rilevante e statisticamente significativa su endpoint primario dello Studio DEFINE, proporzione di pazienti con ricaduta a 2 anni; endpoint primario dello Studio CONFIRM, tasso annualizzato di ricaduta (ARR) a 2 anni.

L'ARR per glatiramer acetato e placebo è stato rispettivamente pari a 0,286 e 0,401 nello studio CONFIRM, corrispondente a una riduzione del 29% (p = 0,013).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno	Placebo	dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno	Glatiramer acetato
Endpoint clinici^a					
N. pazienti	408	410	363	359	350
Tasso annualizzato di ricaduta	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
<i>Rate Ratio</i> (RR,) (IC 95%)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Percentuale di soggetti con ricaduta	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
<i>Hazard Ratio</i> (HR,) (IC 95%)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Percentuale con progressione della disabilità confermata dopo 12 settimane	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
<i>Hazard Ratio</i> (HR,) (IC 95%)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Percentuale con progressione della disabilità confermata dopo 24 settimane	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
<i>Hazard Ratio</i> (HR,) (IC 95%)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Endpoint di risonanza magnetica (RM)^b					
N. pazienti	165	152	144	147	161
Numero medio (mediano) di lesioni, nuove o recentemente ingranditesi in T2 nel corso di 2 anni	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
<i>Mean Ratio</i> (MR,) delle lesioni (IC 95%)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Numero medio (mediano) di lesioni captanti Gadolinio (Gd) a 2 anni	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
<i>Odds ratio</i> (OR,) (IC 95%)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Numero medio (mediano) di nuove lesioni ipointense in T1 nel corso di 2 anni	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
<i>Mean Ratio</i> (MR,) delle lesioni (IC 95%)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^a Tutte le analisi degli endpoint clinici erano secondo intenzione di trattamento (ITT, intent-to-treat); ^{b1}analisi RM ha utilizzato la coorte RM

*Valore P <0,05; **Valore P <0,01; ***Valore P <0,0001; #non statisticamente significativo

Uno studio di estensione in aperto, non controllato, della durata di 8 anni (ENDORSE) ha arruolato 1.736 pazienti con SMRR eleggibili dagli studi registrativi (DEFINE e CONFIRM). L'obiettivo primario dello studio era la valutazione della sicurezza a lungo termine di dimetilfumarato nei pazienti con SMRR. Dei 1.736 pazienti, circa la metà (909; 52%) è stata trattata per 6 anni o più. In tutti e 3 gli studi, 501 pazienti sono stati trattati continuativamente con dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno e 249 pazienti che erano stati precedentemente trattati con placebo negli studi DEFINE e CONFIRM hanno ricevuto il trattamento con 240 mg due volte al giorno nello studio ENDORSE. I pazienti che hanno ricevuto il trattamento due volte al giorno sono stati trattati continuativamente per un periodo fino a 12 anni.

Nel corso dello studio ENDORSE, oltre la metà di tutti i pazienti trattati con dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno non ha avuto recidive. Nei pazienti trattati continuativamente due volte al giorno in tutti e 3 gli studi, l'ARR aggiustato era 0,187 (IC 95%: 0,156, 0,224) negli studi DEFINE e CONFIRM e 0,141 (IC 95%: 0,119, 0,167) nello studio ENDORSE. Nei pazienti precedentemente trattati con placebo, l'ARR aggiustato era diminuito da 0,330 (IC 95%: 0,266, 0,408) negli studi DEFINE e CONFIRM a 0,149 (IC 95%: 0,116, 0,190) nello studio ENDORSE.

Nello studio ENDORSE, la maggioranza dei pazienti (> 75%) non ha manifestato una progressione della disabilità confermata (misurata come progressione sostenuta della disabilità a 6 mesi). I risultati raggruppati derivanti dai tre studi hanno dimostrato che i pazienti trattati con dimetilfumarato presentavano tassi bassi e coerenti di progressione della disabilità confermata, con un leggero incremento dei punteggi medi della scala EDSS nello studio ENDORSE. Le valutazioni RM per un periodo fino a 6 anni, che hanno incluso 752 pazienti che erano stati precedentemente inclusi nella coorte RM degli studi DEFINE e CONFIRM, hanno dimostrato che la maggioranza dei pazienti (circa il 90%) non aveva lesioni captanti gadolinio (Gd+). Il numero medio annuo aggiustato di lesioni nuove o recentemente ingranditesi in T2 e nuove lesioni in T1 nel corso di 6 anni è rimasto basso.

Efficacia nei pazienti con alta attività di malattia

Negli studi DEFINE e CONFIRM, un effetto consistente del trattamento sulle ricadute è stato osservato in un sottogruppo di pazienti con alta attività di malattia, mentre non è stato stabilito chiaramente l'effetto sul tempo alla progressione sostenuta della disabilità a 3 mesi. A causa del disegno degli studi, l'alta attività di malattia era definita nel modo seguente:

- pazienti con 2 o più ricadute in un anno e con una o più lesioni captanti gadolinio (Gd+) alla risonanza magnetica (RM) dell'encefalo (n = 42 nello studio DEFINE; n = 51 nello studio CONFIRM) o,
- pazienti che non hanno risposto ad un ciclo completo e adeguato (almeno un anno di trattamento) di beta-interferone, avendo avuto almeno 1 ricaduta nell'anno precedente in corso di terapia e almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla risonanza magnetica (RM) del cranio o almeno una (1) lesione captante gadolinio (Gd+), o pazienti con un tasso di ricidiva invariato o maggiore nell'anno precedente rispetto ai 2 anni precedenti (n = 177 nello studio DEFINE; n = 141 nello studio CONFIRM).

Studi clinici con Vumerity

La tollerabilità gastrointestinale di diroximel fumarato è stata valutata in uno studio di fase 3, randomizzato, multicentrico, condotto su 504 pazienti adulti SMRR (EVOLVE-MS-2). Lo studio includeva un periodo di trattamento di 5 settimane in doppio cieco con due bracci di trattamento. Dopo un periodo di titolazione di 1 settimana, i pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere diroximel fumarato 462 mg due volte al giorno (n = 253) o dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno (n = 251). I pazienti avevano le seguenti caratteristiche basali mediane: età 44 anni, durata della patologia 6,0 anni e punteggio della scala EDSS 2,5. In questo studio, la tollerabilità gastrointestinale è stata studiata utilizzando la scala dell'impatto e dei sintomi gastrointestinali individuali (*Individual GI Symptom and Impact Scale*, IGISIS), che ha valutato l'incidenza, l'intensità, l'insorgenza, la durata e

l'impatto funzionale di cinque sintomi gastrointestinali individuali: nausea, vomito, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore e diarrea.

Reazioni avverse gastrointestinali complessivamente si sono verificate nel 34,8% di pazienti trattati con diroximel fumarato e nel 49,0% dei pazienti trattati con dimetilfumarato. In totale le interruzioni della terapia sono state, rispettivamente, dell'1,6% e del 6,0% per diroximel fumarato e dimetilfumarato. Le interruzioni a causa di tollerabilità gastrointestinale sono state dello 0,8% e del 4,8% rispettivamente per diroximel fumarato e dimetilfumarato. Le reazioni avverse gastrointestinali emergenti dal trattamento $\geq 5\%$ con diroximel fumarato e dimetilfumarato sono state, rispettivamente, diarrea (15,4% e 22,3%), nausea (14,6% e 20,7%), dolore addominale superiore (6,7% e 15,5%), dolore addominale (6,3% e 9,6%), dolore addominale inferiore (5,9% e 6,8%) e vomito (3,6% e 8,8%).

Popolazione pediatrica

L'efficacia di Vumerity in pazienti pediatrici non è stata stabilita.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vumerity in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica in trattamento per la SM (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Somministrato per via orale, diroximel fumarato subisce una rapida idrolisi presistemica mediata da esterasi e viene convertito principalmente nel metabolita attivo, monometilfumarato, e nel suo metabolita inattivo principale HES. Diroximel fumarato non è quantificabile nel plasma a seguito di somministrazione orale. Pertanto, tutte le analisi farmacocinetiche relative a diroximel fumarato sono state effettuate con concentrazioni plasmatiche di monometilfumarato. I dati farmacocinetici sono stati ottenuti da 10 studi clinici condotti su volontari sani, 2 studi condotti su pazienti con SM e da analisi della farmacocinetica sulla popolazione. Le valutazioni della farmacocinetica hanno dimostrato che l'esposizione a monometilfumarato dopo la somministrazione orale di 462 mg di diroximel fumarato e 240 mg di dimetilfumarato negli adulti è bioequivalente; pertanto, si prevede che diroximel fumarato abbia un profilo di efficacia e sicurezza generale simile a dimetilfumarato.

Assorbimento

Il T_{max} mediano di monometilfumarato è compreso tra 2,5 e 3 ore. Il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) e l'esposizione complessiva (AUC) sono aumentati in modo proporzionale alla dose nel range di dosi studiato (da 49 mg a 980 mg). Nello studio EVOLVE-MS-1, dopo la somministrazione di 462 mg di diroximel fumarato due volte al giorno in pazienti con SM, la C_{max} media di monometilfumarato è stata di 2,11 mg/L. L' AUC_{last} media dopo una dose al mattino è stata di 4,15 mg.h/L. L'AUC giornaliera allo stato stazionario (AUC_{ss}) media di monometilfumarato è stata stimata in 8,32 mg.h/L nei pazienti con SM.

La co-somministrazione di diroximel fumarato con un pasto ipercalorico e ricco di grassi non ha influenzato l'AUC di monometilfumarato, ma ha prodotto una riduzione del 44% circa della C_{max} rispetto al digiuno. Il C_{max} di monometilfumarato con pasti a basso e medio contenuto di grassi si è ridotto rispettivamente di circa il 12% e il 25%.

Il cibo non ha un effetto clinicamente significativo sull'esposizione di monometilfumarato. Pertanto, Vumerity può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Dopo la somministrazione di diroximel fumarato nei soggetti sani, il volume apparente di distribuzione (V_d) di monometilfumarato è compreso tra 72 L e 83 L. Il legame di monometilfumarato alle proteine plasmatiche umane era inferiore al 25% ed era indipendente dalla concentrazione.

Biotrasformazione

Nell'uomo, diroximel fumarato viene metabolizzato in gran parte dalle esterasi, che sono ubiquitarie nell'apparato gastrointestinale, nel sangue e nei tessuti, prima di raggiungere la circolazione sistemica. Il metabolismo di diroximel fumarato da parte delle esterasi produce soprattutto monometilfumarato, il metabolita attivo, e HES, un metabolita inattivo.

Un ulteriore metabolismo di monometilfumarato avviene attraverso le esterasi seguite dal ciclo dell'acido tricarbossilico (TCA), senza alcun coinvolgimento del sistema del citocromo P450 (CYP). I metaboliti di monometilfumarato nel plasma che si ottengono sono acido fumarico e citrico e glucosio.

Eliminazione

Monometilfumarato è eliminato principalmente con l'espiazione di anidride carbonica e viene recuperato nelle urine solo in tracce. L'emivita terminale ($t_{1/2}$) di monometilfumarato è di circa 1 ora; non avviene alcun accumulo delle esposizioni plasmatiche a monometilfumarato con dosi multiple di diroximel fumarato. In uno studio con dimetilfumarato, è stato determinato che l'esalazione di CO_2 è la principale via di eliminazione e rappresenta circa il 60% della dose. L'eliminazione renale e fecale sono vie di eliminazione secondarie, e rappresentano rispettivamente il 15,5% e lo 0,9% della dose.

L'HES viene eliminato dal plasma con un $t_{1/2}$ compreso tra 10,7 e 14,8 ore. L'HES viene eliminato principalmente nelle urine.

Linearità

L'esposizione a monometilfumarato aumenta in un modo approssimativamente proporzionale alla dose con dosi singole e multiple nel range posologico studiato compreso tra 49 mg e 980 mg.

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

Il peso corporeo è la principale covariata con l'aumento dell'esposizione a monometilfumarato nel C_{max} e nell'AUC in partecipanti con un peso inferiore dopo la somministrazione di diroximel fumarato. Non sono stati osservati effetti sulle misurazioni della sicurezza e dell'efficacia valutate negli studi clinici. Pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose in base al peso corporeo.

Il sesso e l'età non hanno avuto un impatto statisticamente significativo su C_{max} e AUC di diroximel fumarato. La farmacocinetica nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni non è stata studiata.

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico di monometilfumarato dopo la somministrazione di diroximel fumarato non è stato studiato. I parametri farmacocinetici di monometilfumarato dopo la somministrazione di diroximel fumarato sono correlati al peso corporeo. Pertanto, si prevede che la stessa dose comporti una maggiore esposizione nei pazienti pediatrici con un peso corporeo inferiore rispetto agli adulti. Il profilo farmacocinetico di dimetilfumarato 240 mg due volte al giorno è stato valutato in un piccolo studio in aperto, non controllato, in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente di età compresa tra 13 e 17 anni ($n = 21$). La farmacocinetica di dimetilfumarato in questi pazienti adolescenti è risultata coerente con quella precedentemente osservata nei pazienti adulti.

Razza ed etnia

La razza e l'etnia non hanno effetti sul profilo farmacocinetico di monometilfumarato o HES dopo la somministrazione di diroximel fumarato.

Compromissione renale

In uno studio sull'effetto della compromissione renale sul profilo farmacocinetico di diroximel fumarato, i partecipanti con compromissione renale lieve (eGFR 60-89 mL/min/1,73 cm³), moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 cm³) o severa (eGFR <30 mL/min/1,73 cm³) non hanno manifestato alterazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione a monometilfumarato (MMF). Tuttavia, l'esposizione a HES è aumentata di 1,3, 1,8 e 2,7 volte rispettivamente con compromissione renale lieve, moderata e severa (vedere paragrafo 4.8). Non sono disponibili dati sull'uso a lungo termine di diroximel fumarato in pazienti con compromissione renale moderata o severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

Dal momento che diroximel fumarato e monometilfumarato sono metabolizzati dalle esterasi, senza il coinvolgimento del sistema del CYP450, non è stata condotta una valutazione della farmacocinetica sui pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia

La tossicità renale nei ratti e nelle scimmie includeva degenerazione tubolare/necrosi con rigenerazione, ipertrofia tubolare e/o fibrosi interstiziale, aumento del peso renale e alterazioni dei parametri clinici patologici (volume urinario, gravità specifica e biomarcatori del danno renale). Negli studi di tossicologia cronica, esiti renali negativi si sono manifestati con l'esposizione a monometilfumarato equivalenti all'AUC della massima dose umana raccomandata di diroximel fumarato.

La tossicità gastrointestinale nei topi e nei ratti ha causato iperplasia della mucosa e ipercheratosi nella parte non ghiandolare dello stomaco (prestomaco) e nel duodeno. Nelle scimmie, la scarsa tollerabilità gastrointestinale era caratterizzata da emesi/vomito dose-dipendente, irritazione allo stomaco, emorragia e infiammazione oltre a diarrea. Questi risultati si sono sviluppati con un'esposizione a monometilfumarato equivalente ad almeno 2 volte l'AUC alla massima dose umana raccomandata di diroximel fumarato.

Infiammazione cardiaca e necrosi sono state osservate in tre ratti maschi nello studio di tossicità della durata di 91 giorni, con una esposizione a monometilfumarato che era equivalente a 4 volte l'AUC alla massima dose umana raccomandata di diroximel fumarato. Questi risultati cardiaci sono stati osservati anche in altri studi di tossicità nei ratti, comprendenti controlli non trattati, ma non nelle scimmie. Queste infiammazioni cardiache rappresentano quindi probabilmente l'esacerbazione di comuni lesioni di fondo nei ratti, senza alcuna rilevanza per gli uomini.

Displasia epifisaria parzialmente reversibile del femore prossimale e distale e della tibia prossimale è stata osservata nelle scimmie nello studio di tossicità di 91 giorni con un'esposizione a monometilfumarato equivalente a 15 volte l'AUC alla massima dose umana raccomandata di diroximel fumarato. La tossicità ossea potrebbe essere associata all'età prepuberale delle scimmie, in quanto lo sviluppo delle ossa era compromesso anche nei ratti giovani (vedere di seguito), ma non ha avuto effetti a dosaggi inferiori nello studio sulle scimmie cronico o nei ratti adulti maturi. Gli effetti ossei hanno una rilevanza limitata per i pazienti adulti alla dose terapeutica.

Nei topi *rasH2* wild-type della stessa nidiata è stata osservata tossicità dei testicoli, che si è manifestata con una minima degenerazione dell'epitelio seminifero, aumento dell'incidenza di

spermatidi giganti, una lieve diminuzione degli spermatidi nell'epitelio tubolare e una riduzione del peso dei testicoli. Tali esiti si sono verificati con un'esposizione a monometilfumarato equivalente a 15 volte l'AUC alla dose umana massima raccomandata di diroximel fumarato, indicando una rilevanza limitata per gli uomini alla dose terapeutica.

Genotossicità

Gli studi *in vitro* e *in vivo* con diroximel fumarato non hanno prodotto evidenze di un potenziale genotossico clinicamente rilevante.

Carcinogenesi

Diroximel fumarato è stato testato in un saggio biologico transgenico in topi *rasH2* transgenici e in un saggio biologico della durata di 2 anni condotto sui ratti. Diroximel fumarato non si è dimostrato carcinogeno nei topi transgenici e nei ratti femmina, ma ha aumentato l'incidenza di adenomi delle cellule di Leydig nei testicoli a 150 mg/kg/die nei ratti maschi (l'esposizione a monometilfumarato era circa 2 volte superiore all'AUC alla massima dose umana raccomandata). La rilevanza di questi esiti sul rischio per gli uomini non è nota.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Diroximal fumarato non ha avuto effetti sulla fertilità maschile o femminile nei ratti a esposizioni di monometilfumarato equivalenti a circa 7 volte l'AUC alla massima dose umana raccomandata di diroximel fumarato.

Con la somministrazione orale di diroximel fumarato nei ratti durante il periodo di organogenesi a dosi di 40, 100 e 400 mg/kg/die, sono stati osservati peso corporeo fetale inferiore e alterazioni dell'ossificazione scheletrica fetale alla dose tossica materna di diroximel fumarato di 400 mg/kg/die. L'esposizione alla dose senza effetti avversi osservabili era circa 2 volte l'AUC di monometilfumarato alla massima dose umana raccomandata di diroximel fumarato.

Con la somministrazione orale di diroximel fumarato nei conigli durante il periodo di organogenesi a dosi di 50, 150 e 350 mg/kg/die, sono stati osservati aumenti delle malformazioni scheletriche (anomalia dei corpi vertebrali, sternebre gravemente disallineate e anomalia vertebrale con anomalia delle costole associata) a dose ≥ 150 mg/kg/die. Alla dose di 350 mg/kg/die sono inoltre stati osservati aumenti delle alterazioni scheletriche, aborti, aumenti più alti di perdita post-impianto e riduzioni corrispondenti della possibilità di sopravvivenza fetale, probabilmente associati a tossicità materna. L'esposizione alla dose senza effetti avversi osservabili era circa 2 volte l'AUC di monometilfumarato alla massima dose umana raccomandata di diroximel fumarato. La rilevanza delle malformazioni scheletriche per l'uomo è attualmente non nota.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, alle ratte gravide è stato somministrato diroximel fumarato a dosi orali di 40, 100 o 400 mg/kg/die durante il periodo di gestazione fino al parto e all'allattamento, sono state osservate riduzioni di peso corporeo/guadagno ponderale e consumo di cibo materni associate a riduzioni di peso alla nascita e peso corporeo/guadagno ponderale nella prole. L'esposizione alla dose senza effetti avversi osservabili era circa 3 volte l'AUC di monometilfumarato alla massima dose umana raccomandata di diroximel fumarato.

Tossicità negli animali giovani

In uno studio sulla tossicità in ratti giovani, diroximel fumarato è stato somministrato per via orale dal 25° al 63° giorno dopo il parto, corrispondente a un periodo di circa 2-3 anni fino alla pubertà negli esseri umani. Oltre a target di tossicità d'organo nei reni e nel prestomaco, sono stati osservati effetti avversi sulle ossa, tra cui una ridotta dimensione, massa e densità del femore e alterazioni della geometria ossea. Una relazione tra gli effetti sulle ossa e la riduzione del peso corporeo è possibile, sebbene non si possa escludere un effetto diretto. L'esposizione alla dose senza effetti avversi

osservabili era circa 1,4 volte la AUC di monometilfumarato alla massima dose umana raccomandata per pazienti adulti trattati con diroximel fumarato. Gli esiti ossei hanno una rilevanza limitata per i pazienti adulti. La rilevanza per i pazienti pediatrici non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Acido metacrilico – copolimero etilacrilato (1:1) tipo A
Crospovidone tipo A
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Trietil citrato
Talco
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Potassio cloruro
Carragenina

Stampa sulla capsula (inchiostro nero)

Gommalacca
Potassio idrossido
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE con chiusura in polipropilene a prova di bambino ed essicante in gel di silice.
Numero di unità posologiche:
confezione da 120 (1 flacone) o 360 (3 flaconi) capsule rigide gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Alkermes Pharma Ireland Limited
Monksland
Athlone
Co. Westmeath
Irlanda
N37 EA09

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vumerity 231 mg capsule rigide gastroresistenti
diroximel fumarato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 231 mg di diroximel fumarato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

120 capsule rigide gastroresistenti
360 capsule rigide gastroresistenti (3 x 120)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non schiacciare o masticare.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccate.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1585/001 120 capsule rigide gastroresistenti
EU/1/21/1585/002 360 capsule rigide gastroresistenti

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Vumerity

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vumerity 231 mg capsule rigide gastroresistenti
diroximel fumarato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 231 mg di diroximel fumarato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

120 capsule rigide gastroresistenti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non schiacciare o masticare.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire l'essicante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1585/001 120 capsule rigide gastroresistenti
EU/1/21/1585/002 360 capsule rigide gastroresistenti

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vumerity 231 mg capsule rigide gastroresistenti diroximel fumarato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vumerity e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vumerity
3. Come prendere Vumerity
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vumerity
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vumerity e a cosa serve

Cos'è Vumerity

Vumerity contiene il principio attivo diroximel fumarato.

A cosa serve Vumerity

Vumerity è utilizzato per trattare la sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente in pazienti adulti. La sclerosi multipla è una malattia cronica in cui il sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo) non funziona correttamente e attacca parti del sistema nervoso centrale (il cervello, il midollo spinale e il nervo ottico dell'occhio) provocando un'inflammatione che danneggia i nervi e il rivestimento che li circonda. La sclerosi multipla recidivante-remittente è caratterizzata da attacchi ripetuti (recidive) al sistema nervoso. I sintomi variano da paziente a paziente, ma comprendono in genere difficoltà di deambulazione, sensazione di squilibrio e difficoltà della vista (ad es. vista offuscata o doppia). Questi sintomi possono scomparire completamente quando la recidiva si risolve, ma alcuni problemi possono rimanere.

Come funziona Vumerity

Si ritiene che il medicinale agisca aumentando l'azione di una proteina chiamata "Nrf2" che regola alcuni geni che producono "antiossidanti", coinvolti nella difesa delle cellule. Questo aiuta a controllare l'attività del sistema immunitario e a ridurre il danno al cervello e al midollo spinale.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Vumerity

Non prenda Vumerity

- se è allergico a diroximel fumarato, alle sostanze correlate (chiamate fumarati o esteri dell'acido fumarico) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)

- **se si sospetta che lei soffra di una rara infezione cerebrale chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) o se la diagnosi di PML è stata confermata.**

Avvertenze e precauzioni

Vumerity può influire sul **numero dei globuli bianchi nel sangue**, sui **reni** e sul **fegato**. Prima di iniziare a prendere Vumerity, il medico la sottoporrà ad un esame del sangue per verificare il numero di globuli bianchi nel suo organismo e controllerà che i reni e il fegato funzionino correttamente. Il medico effettuerà gli esami periodicamente durante il trattamento. Nel caso in cui il numero di globuli bianchi si riduca durante il trattamento, il medico può prendere in considerazione ulteriori esami o l'interruzione della terapia.

Se ritiene che l'SM stia peggiorando (ad esempio, se avverte debolezza o alterazioni della vista) o se nota nuovi sintomi, si rivolga immediatamente al medico perché questi potrebbero essere sintomi di una rara infezione al cervello chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). La PML è una condizione seria che può portare a disabilità grave o alla morte. Legga le informazioni contenute in "PML e conte linfocitarie basse" al paragrafo 4 di questo foglio.

Si rivolga al medico prima di prendere Vumerity se ha:

- un'**infezione** grave (come la polmonite)
- una malattia grave ai **reni**
- una malattia grave al **fegato**
- una malattia allo **stomaco** o all'**intestino**

Il rossore (arrossamento del viso e del corpo) è un effetto indesiderato comune. Il rossore grave insieme ad altri sintomi possono essere segno di una reazione allergica grave e sono stati osservati in un numero ridotto di pazienti (vedere "Reazioni allergiche gravi" al paragrafo 4 di questo foglio). Se il rossore le causa problemi si rivolga al medico, che potrà fornirle il trattamento adatto.

Vumerity può causare una reazione allergica grave nota come reazione da ipersensibilità. Deve conoscere tutti i segni e sintomi importanti a cui prestare attenzione durante l'assunzione di Vumerity. Legga le informazioni contenute in "Reazioni allergiche gravi" al paragrafo 4 di questo foglio.

Con il trattamento con Vumerity si possono verificare casi di infezione da herpes zoster (fuoco di S. Antonio). In alcuni casi si sono verificate gravi complicanze. **Informi il medico** immediatamente se sospetta di avere qualsiasi sintomo dell'infezione da herpes zoster, elencati al paragrafo 4 di questo foglio.

Con un medicinale contenente principi attivi correlati (dimetilfumarato in associazione ad altri esteri dell'acido fumarico) si è osservato un disturbo renale raro ma grave (sindrome di Fanconi). Se nota di urinare in modo più abbondante, se ha più sete e se beve più del normale, o se i muscoli sono più deboli, oppure in caso di frattura o solo di dolore, contatti il medico il prima possibile in modo che siano avviate indagini approfondite.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini e adolescenti perché vi è esperienza limitata sulla sicurezza e sull'efficacia di Vumerity in questa popolazione.

Altri medicinali e Vumerity

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare:

- medicinali che contengono **esteri dell'acido fumarico** (fumarati)
- **medicinali che influiscono sul sistema immunitario**, compresi **chemioterapici, terapie immunosoppressive** o **altri medicinali utilizzati per il trattamento della sclerosi multipla**

- **medicinali che influiscono sui reni, compresi** alcuni **antibiotici** (come gli *aminoglicosidi*, utilizzati per il trattamento delle infezioni), **diuretici, alcuni tipi di analgesici** (come ibuprofene e altri anti-infiammatori simili e medicinali acquistati senza la prescrizione di un medico) e medicinali che contengono **litio**
- l'assunzione di Vumerity con certi tipi di vaccini (*vaccini vivi*) potrebbe provocare un'infezione e deve essere quindi evitata. Il medico le comunicherà se debbano essere somministrati altri tipi di vaccini (*vaccini non vivi*).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non utilizzi Vumerity se è in gravidanza, a meno che non ne abbia discusso con il medico. Questo perché Vumerity potrebbe danneggiare il feto. Se è una donna in età fertile, deve usare misure contraccettive affidabili.

Allattamento

Non è noto se diroximel fumarato o i suoi metaboliti passino nel latte materno. Il medico la aiuterà a decidere se deve interrompere l'allattamento al seno o il trattamento con Vumerity. Questo comporta la valutazione del beneficio dell'allattamento per il suo bambino rispetto al beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che Vumerity influisca sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

3. Come prendere Vumerity

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è di 231 mg (una capsula) due volte al giorno. Prenda questa dose iniziale per i primi 7 giorni, e poi prenda la dose di mantenimento.

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata è di 462 mg (due capsule) due volte al giorno.

Vumerity è per uso orale.

Ingerisca ogni capsula intera, con un po' d'acqua. Non deve schiacciare, masticare o disperdere il contenuto della capsula nel cibo, perché questo potrebbe aumentare alcuni effetti indesiderati.

Può assumere Vumerity con i pasti o a stomaco vuoto. Se manifesta effetti indesiderati come rossore o problemi allo stomaco, assumerlo con il cibo può ridurre questi sintomi.

Se prende più Vumerity di quanto deve

Se ha preso troppe capsule, **si rivolga immediatamente al medico**. Potrebbe manifestare effetti indesiderati simili a quelli descritti di seguito nel paragrafo 4.

Se dimentica di prendere Vumerity

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se mancano almeno 4 ore alla successiva dose programmata, può assumere la dose dimenticata. Altrimenti, non assuma la dose dimenticata e assuma la successiva dose programmata all'ora prestabilita.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

PML e conte linfocitarie basse

La frequenza della PML non può essere definita sulla base dei dati disponibili (non nota).

Vumerity può ridurre i livelli di linfociti (un tipo di globulo bianco). Il perdurare di livelli bassi di globuli bianchi può aumentare il rischio di infezioni, compreso il rischio di una rara infezione cerebrale chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). La PML può provocare disabilità grave o decesso. La PML si è manifestata dopo un periodo da 1 a 5 anni di trattamento con il medicinale correlato dimetilfumarato, per cui il medico deve continuare a monitorare i globuli bianchi per tutta la durata del trattamento. Faccia attenzione a osservare attentamente ogni potenziale sintomo di PML, come descritto di seguito. Il rischio di PML può essere più alto se ha precedentemente assunto medicinali che sopprimono la funzionalità del sistema immunitario.

I sintomi della PML possono essere simili a quelli di una recidiva di sclerosi multipla. I sintomi possono comprendere l'insorgenza o il peggioramento di debolezza di un lato del corpo; scarsa coordinazione; alterazioni della vista, del pensiero o della memoria; confusione o cambiamenti della personalità o difficoltà di linguaggio e di comunicazione di durata superiore a qualche giorno. Pertanto, se ritiene che la SM stia peggiorando o se nota qualsiasi nuovo sintomo durante la terapia con Vumerity, è molto importante che si rivolga al medico il prima possibile. Inoltre parli con il partner o con chi la assiste e li informi sulle caratteristiche del trattamento. Potrebbero svilupparsi sintomi di cui lei potrebbe non accorgersi.

→ Se manifesta qualcuno di questi sintomi, chiami immediatamente il medico

Reazioni allergiche gravi

La frequenza delle reazioni allergiche gravi non può essere definita sulla base dei dati disponibili (non nota).

Il rossore è un effetto indesiderato molto comune. Tuttavia, se dovesse essere accompagnato da eruzione cutanea di colore rosso o orticaria e lei avesse uno qualsiasi di questi sintomi:

- gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della lingua (*angioedema*)
- respiro affannoso, difficoltà a respirare o respiro corto (*dispnea, ipossia*)

- capogiri o perdita di coscienza (*ipotensione*)

è possibile che si stia verificando una reazione allergica grave (*anafilassi*)

→ **Interrompa l'assunzione di Vumerity e chiami immediatamente un medico**

Altri effetti indesiderati

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10)

- arrossamento del viso o del corpo, sensazione di caldo, di forte calore, di bruciore o di prurito
- feci molli (*diarrea*)
- sensazione di vomito imminente (*nausea*)
- mal di stomaco o crampi allo stomaco

Effetti indesiderati che possono emergere dagli esami del sangue o delle urine

- la presenza di sostanze chiamate chetoni, che sono prodotte naturalmente dal corpo, viene rivelata molto comunemente negli esami delle urine durante l'assunzione di Vumerity
- bassi livelli di globuli bianchi (*linfopenia, leucopenia*) nel sangue. La riduzione del numero dei globuli bianchi nel sangue potrebbe indicare che lei non è in grado di combattere un'infezione in modo adeguato. Se ha un'infezione grave (come la polmonite), si rivolga immediatamente al medico

Si rivolga al medico per conoscere come gestire questi effetti indesiderati. Il medico può ridurre la dose del medicinale. Non riduca la dose a meno che il medico non le dica di farlo.

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infiammazione del rivestimento dell'intestino (*gastroenterite*)
- sensazione di malessere (vomito)
- indigestione (*dispepsia*)
- infiammazione dello stomaco (*gastrite*)
- problemi dell'apparato digerente (*malattia gastrointestinale*)
- sensazione di bruciore
- vampata di calore, sensazione di calore
- prurito
- eruzione cutanea
- macchie rosa o rosse sulla pelle (*eritema*)
- perdita dei capelli (*alopecia*)

Effetti indesiderati che possono emergere dagli esami del sangue o delle urine

- proteine (*albumina*) nelle urine (*proteinuria*)
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato (*alanina-aminotransferasi, ALT e aspartato-aminotransferasi, AST*) nel sangue

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- reazioni allergiche (*ipersensibilità*)
- riduzione delle piastrine nel sangue

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- danno al fegato causato dal farmaco e aumento dei livelli degli enzimi del fegato misurati con gli esami del sangue (*ALT o AST in combinazione con bilirubina*)
- infezione da herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio) con sintomi quali vesciche, bruciore, prurito o dolore cutaneo, in genere su un lato del busto o del viso, e altri sintomi, quali febbre e debolezza nelle prime fasi dell'infezione, seguiti da intorpidimento, macchie rosse o pruriginose con dolore forte
- naso che cola (*rinorrea*)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vumerity

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo "Scad."

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a una temperatura inferiore a 25 °C.

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vumerity

Il principio attivo è diroximel fumarato.

Ogni capsula contiene 231 mg di diroximel fumarato.

Gli altri componenti sono: contenuto della capsula: copolimero acido metacrilico-etilmetacrilato (1:1) tipo A; crospovidone tipo A; cellulosa microcristallina; silice colloidale anidra; trietilcitrato; talco; magnesio stearato; rivestimento della capsula: ipromellosa; titanio diossido (E171); potassio cloruro; carragenina; stampa della capsula: ossido di ferro nero (E172), gommalacca e potassio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Vumerity e contenuto della confezione

Vumerity 231 mg capsule rigide gastroresistenti sono di colore bianco e recano la dicitura "DRF 231 mg" stampata con inchiostro nero.

Vumerity è disponibile in confezioni contenenti 120 o 360 (3 × 120) capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

Produttore

Alkermes Pharma Ireland Limited
Monksland
Athlone
Co. Westmeath
Irlanda
N37 EA09

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.