

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vumerity 231 mg cápsulas gastroresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula gastroresistente contém 231 mg de fumarato de diroximel.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula gastroresistente

Cápsula branca, de tamanho 0 (aproximadamente 18 mm de comprimento), com a gravação “DRF 231 mg” em tinta preta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vumerity é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla do tipo surto-remissão (ver secção 5.1 para informação importante sobre as populações para as quais a eficácia foi estabelecida).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da esclerose múltipla.

Posologia

A dose inicial é de 231 mg, duas vezes ao dia. Após 7 dias, a dose deve ser aumentada para a dose de manutenção recomendada de 462 mg duas vezes ao dia (ver secção 4.4).

A redução temporária da dose para 231 mg, duas vezes por dia, pode reduzir a ocorrência de rubor e reações adversas gastrointestinais. Dentro de 1 mês, a dose de manutenção recomendada de 462 mg, duas vezes por dia, deve ser retomada.

Se um doente se esquecer de uma dose, este não deverá tomar uma dose a dobrar. O doente só poderá tomar a dose esquecida se fizer um intervalo de 4 horas entre as doses. Caso contrário, o doente deverá esperar até à próxima dose programada.

Populações especiais

Idosos

Com base em dados de estudo não controlados, o perfil de segurança do fumarato de diroximel nos doentes com idade igual ou superior a 55 anos parece ser comparável aos doentes com idade inferior a 55 anos. Os estudos clínicos com fumarato de diroximel tiveram uma exposição limitada em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, e não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de forma diferente dos doentes mais jovens

(ver secção 5.2). Com base no mecanismo de ação da substância ativa, não existem razões teóricas que justifiquem a necessidade de fazer ajustes posológicos nos idosos.

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2). A segurança a longo prazo do fumarato de diroximel não foi estudada em doentes com compromisso renal moderado ou grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2). O fumarato de diroximel não foi estudado em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vumerity em crianças e adolescentes com idades entre 10 e 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Não existe utilização relevante de Vumerity em crianças com idade inferior a 10 anos para a indicação na esclerose múltipla do tipo surto-remissão.

Modo de administração

Via oral.

Vumerity deve ser engolido inteiro e intacto. As cápsulas não devem ser esmagadas nem mastigadas e o conteúdo não deve ser espalhado sobre os alimentos visto que o revestimento entérico da cápsula previne os efeitos irritativos no intestino.

Vumerity pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Para os doentes que possam sofrer reações adversas gastrointestinais ou rubor, a toma com alimentos pode melhorar a tolerabilidade (ver secções 4.4 e 4.8).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou outros ésteres do ácido fumárico (ver secção 4.5).

Suspeita ou confirmação de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O fumarato de diroximel e o fumarato de dimetilo são metabolizados em fumarato de monometilo após administração por via oral (ver secção 5.2). Espera-se que os riscos associados ao fumarato de diroximel sejam semelhantes aos notificados para fumarato de dimetilo, embora nem todos os riscos indicados abaixo tenham sido observados especificamente com o fumarato de diroximel.

Análises sanguíneas/laboratoriais

Nos estudos clínicos em doentes tratados com fumarato de dimetilo foram observadas alterações nas análises laboratoriais da função renal (ver secção 4.8). As implicações clínicas destas alterações são desconhecidas. É recomendada uma avaliação da função renal (por exemplo, creatinina, azoto ureico no sangue e análise de urina) antes do início do tratamento com Vumerity, após 3 e 6 meses de tratamento, em intervalos de 6 a 12 meses a partir daí e conforme indicação clínica.

Pode ocorrer lesão hepática induzida pelo fármaco, incluindo aumento das enzimas hepáticas (≥ 3 vezes o limite superior do normal [LSN]) e elevação dos níveis da bilirrubina total (≥ 2 vezes o LSN),

em resultado do tratamento com fumarato de dimetilo. O tempo até ao seu aparecimento pode ser imediato, após várias semanas ou mais. A resolução das reações adversas foi observada após a descontinuação do tratamento. Recomenda-se a avaliação dos níveis das aminotransferases séricas (p. ex. alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST]) e da bilirrubina total antes de se iniciar o tratamento e durante o mesmo, conforme clinicamente indicado.

Os doentes tratados com fumarato de diroximel podem desenvolver linfopenia (ver secção 4.8). Antes de iniciar tratamento, deve ser realizado um hemograma completo, incluindo contagem de linfócitos. Se a contagem linfocitária for inferior ao intervalo normal, deve realizar-se uma avaliação rigorosa das causas possíveis antes de começar o tratamento. Vumerity não foi estudado em doentes com uma contagem baixa de linfócitos pré-existente, pelo que é necessária precaução no tratamento destes doentes. O tratamento não deve ser iniciado em doentes com linfopenia grave (contagem de linfócitos $< 0,5 \times 10^9/L$).

Após o início da terapêutica, devem ser realizados hemogramas completos, incluindo contagem linfocitária, a cada 3 meses.

É recomendada uma maior vigilância devido a um risco acrescido de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) em doentes com linfopenia, sendo que:

- O tratamento deve ser descontinuado em doentes com linfopenia grave prolongada (contagem de linfócitos $< 0,5 \times 10^9/L$) que persiste durante mais de 6 meses.
- Em doentes com reduções moderadas regulares de contagem de linfócitos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a $< 0,8 \times 10^9/L$ durante mais de 6 meses, a relação benefício-risco do tratamento deve ser reavaliada.
- Em doentes com contagens linfocitárias inferiores ao LIN, conforme definido pelo intervalo de referência do laboratório local, é recomendada a monitorização regular da contagem absoluta de linfócitos. Deverão ser considerados fatores adicionais que possam aumentar ainda mais o risco individual de LMP (ver subsecção sobre LMP).

As contagens linfocitárias devem ser monitorizadas até à recuperação (ver secção 5.1). Após a recuperação e na ausência de opções de tratamento alternativas, as decisões sobre se deve ou não recomeçar Vumerity após a descontinuação do tratamento devem ser baseadas em critérios clínicos.

Ressonância Magnética (RM)

Antes de iniciar o tratamento, deve estar disponível uma RM inicial (geralmente dentro de 3 meses) como referência. A necessidade de mais exames de RM deve ser considerada de acordo com as recomendações nacionais e locais. A RM pode ser considerada como parte de uma maior vigilância em doentes considerados em maior risco de LMP. No caso de suspeita clínica de LMP, deve ser feita imediatamente uma RM para fins de diagnóstico.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Foi notificada LMP em doentes tratados com fumarato de dimetilo (ver secção 4.8). A LMP é uma infeção oportunista causada pelo vírus John-Cunningham (JCV), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave.

Ocorreram casos de LMP com fumarato de dimetilo e outros medicamentos contendo fumaratos em contexto de linfopenia (contagem de linfócitos abaixo do limite inferior do normal [LIN]). A linfopenia prolongada, moderada a grave, parece aumentar o risco de LMP com fumarato de dimetilo, embora o risco não possa ser excluído em doentes com linfopenia ligeira.

Os fatores adicionais que podem contribuir para um maior risco de LMP num quadro de linfopenia são:

- duração da terapêutica com Vumerity. Ocorreram casos de LMP após cerca de 1 a 5 anos de tratamento com fumarato de dimetilo, embora a relação exata com a duração do tratamento seja desconhecida.
- diminuições profundas na contagem de células T CD4+ e, particularmente, na contagem de células T CD8+, as quais são importantes para a defesa imunológica (ver secção 4.8), e
- terapêutica imunossupressora ou imunomoduladora anterior (ver abaixo).

Os médicos deverão avaliar os seus doentes para determinar se os sintomas são indicadores de disfunção neurológica e, em caso afirmativo, deverão analisar se esses sintomas são típicos de EM ou possivelmente sugestivos de LMP.

Ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LMP, deve descontinuar-se Vumerity e é necessário efetuar avaliações de diagnóstico apropriadas, incluindo a determinação do DNA do JCV no líquido cefalorraquidiano (LCR) através do método quantitativo de reação em cadeia da polimerase (PCR). Os sintomas de LMP podem ser semelhantes a um surto de EM. Os sintomas típicos associados à LMP são diversos, progridem ao longo de dias a semanas e incluem fraqueza progressiva num dos lados do corpo ou descoordenação dos membros, perturbação visual e alterações no pensamento, memória e orientação, causando confusão e alterações da personalidade. Os médicos deverão estar particularmente atentos a sintomas sugestivos de LMP que o doente possa não identificar. Os doentes também deverão ser aconselhados a informar o seu parceiro ou cuidadores acerca do seu tratamento, uma vez que estes podem identificar sintomas dos quais o doente não se tenha apercebido.

A LMP apenas pode ocorrer na presença de uma infeção por JCV. Deve considerar-se que a influência de linfopenia sobre a exactidão do teste de anticorpos anti-JCV no soro não foi estudada em doentes tratados com fumarato de dimetilo ou Vumerity. Deve ainda ter-se em atenção que um teste negativo para anticorpos anti-JCV (na presença de contagens linfocitárias normais) não exclui a possibilidade de uma infeção por JCV no futuro.

Se um doente desenvolver LMP, Vumerity deve ser permanentemente descontinuado.

Tratamento prévio com terapêuticas imunossupressoras ou imunomoduladoras

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar a eficácia e segurança do fumarato de diroximel quando os doentes transitam de outras terapêuticas modificadoras da doença. É possível que uma terapêutica imunossupressora anterior contribua para o desenvolvimento de LMP.

Ocorreram casos de LMP em doentes que foram anteriormente tratados com natalizumab, para o qual a LMP é um risco estabelecido. Os médicos deverão ter conhecimento de que os casos de LMP que ocorrem no seguimento da recente descontinuação de natalizumab podem não ter linfopenia.

Adicionalmente, a maioria dos casos de LMP confirmados com fumarato de dimetilo ocorreu em doentes anteriormente tratados com imunomoduladores.

Ao mudar os doentes de outra terapêutica modificadora da doença para Vumerity, a semivida e modo de ação da outra terapêutica deve ser considerada para evitar um efeito imune aditivo ao mesmo tempo que se procura reduzir o risco de reativação de esclerose múltipla. É recomendada a realização de um hemograma completo antes do início do tratamento e em intervalos regulares durante o tratamento (ver Análises sanguíneas/laboratoriais acima).

Compromisso renal grave

A segurança a longo prazo de fumarato de diroximel não foi estudada em doentes com compromisso renal moderado ou grave. Deste modo, é necessária precaução quando se considerar o tratamento nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático grave

O fumarato de diroximel não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave. Deste modo, é necessária precaução quando se considerar o tratamento nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Doença gastrointestinal ativa e grave

O fumarato de diroximel não foi estudado em doentes com doença gastrointestinal ativa e grave. Deste modo, é necessária precaução quando se considerar o tratamento nestes doentes.

Rubor

Nos ensaios clínicos pivotais com fumarato de dimetilo, 3 doentes num total de 2560 doentes tratados com fumarato de dimetilo tiveram sintomas graves de rubor que provavelmente eram reações de hipersensibilidade ou reações anafilactoides. Estas reações adversas não foram potencialmente fatais, mas levaram a hospitalização. Tanto os prescritores como os doentes devem estar alerta quanto a esta possibilidade, no caso de ocorrência de reações graves de rubor com Vumerity (ver secções 4.2, 4.5 e 4.8).

Os dados de estudos com voluntários saudáveis sugerem que é provável que o rubor associado ao fumarato de dimetilo seja mediado por prostaglandinas. Um regime de tratamento curto com 75 mg de ácido acetilsalicílico com revestimento não entérico poderá ser benéfico em doentes afetados por rubor intolerável (ver secção 4.5). Em dois estudos em voluntários saudáveis, houve uma redução da gravidade e ocorrência de rubor durante o período de administração.

Reações anafiláticas

Foram notificados casos de anafilaxia/reação anafilactoide após a administração de fumarato de dimetilo no contexto de pós-comercialização. Os sintomas podem incluir dispneia, hipoxia, hipotensão, angioedema, erupção cutânea ou urticária. Desconhece-se o mecanismo da anafilaxia induzida pelo fumarato de dimetilo. Em geral, as reações ocorrem após a primeira dose, mas podem também ocorrer em qualquer altura durante o tratamento, podendo ser graves e colocar a vida em risco. Os doentes devem ser instruídos a descontinuar Vumerity e procurar assistência médica imediata se tiverem sinais ou sintomas de anafilaxia. O tratamento não deve ser reiniciado (ver secção 4.8).

Infeções

Em estudos de fase 3 controlados por placebo com fumarato de dimetilo, a incidência de infeções (60% *versus* 58%) e de infeções graves (2% *versus* 2%) foi similar em doentes tratados com fumarato de dimetilo ou placebo, respetivamente.

O fumarato de dimetilo possui propriedades imunomoduladoras (ver secção 5.1).

Os doentes que estejam a ser tratados com Vumerity devem ser instruídos a comunicar os sintomas de infeções a um médico. Se um doente desenvolver uma infeção grave, deve considerar-se a descontinuação do tratamento e devem reavaliar-se os benefícios e os riscos antes de se reiniciar a terapêutica. Os doentes com infeções graves não devem iniciar o tratamento até a(s) infeção(ões) estar(em) resolvida(s).

Não se observou aumento da incidência de infeções graves em doentes tratados com fumarato de dimetilo com contagens linfocitárias $< 0,8 \times 10^9/L$ ou $< 0,5 \times 10^9/L$. Se se continuar a terapêutica com Vumerity na presença de linfopenia prolongada, moderada a grave, o risco de uma infeção oportunista, incluindo LMP, não pode ser excluído (ver a subsecção sobre LMP).

Infeções por herpes zóster

Ocorreram casos de herpes zóster com fumarato de diroximel e fumarato de dimetilo. A maioria dos casos com fumarato de dimetilo eram não graves; no entanto, foram notificados casos graves, incluindo herpes zóster disseminado, herpes zóster oftálmico, herpes zóster ótico, infecção neurológica causada por herpes zóster, meningoencefalite causada por herpes zóster e meningomielite causada por herpes zóster. Estes acontecimentos podem ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Os doentes devem ser monitorizados para detetar sinais e sintomas de herpes zóster, especialmente quando é notificada linfocitopenia concomitante. Se ocorrer herpes zóster, deve ser administrado um tratamento adequado para o herpes zóster. Deve ser considerado descontinuar o tratamento em doentes com infeções graves até que a infeção esteja resolvida (ver secção 4.8).

Início do tratamento

O tratamento deve ser iniciado gradualmente para reduzir a ocorrência de rubor e de reações adversas gastrointestinais (ver secção 4.2).

Síndrome de Fanconi

Foram notificados casos de síndrome de Fanconi num medicamento que contém fumarato de dimetilo em associação com outros ésteres do ácido fumárico. O diagnóstico precoce da síndrome de Fanconi e a descontinuação do tratamento com Vumerity são importantes para prevenir o aparecimento de compromisso renal e osteomalacia, uma vez que a síndrome é geralmente reversível. Os sinais mais importantes são proteinúria, glicosúria (com níveis normais de açúcar no sangue), hiperaminoacidúria e fosfatúria (possivelmente concomitante com a hipofosfatemia). A progressão pode envolver sintomas como poliúria, polidipsia e fraqueza muscular proximal. Em casos raros de osteomalacia hipofosfatémica com dor óssea não localizada, podem ocorrer fosfatase alcalina elevada no soro e fraturas de fadiga. É importante ressaltar que a síndrome de Fanconi pode ocorrer sem níveis elevados de creatinina ou taxa de filtração glomerular baixa. Se os sintomas não forem claros, deve considerar-se a síndrome de Fanconi e realizar exames adequados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Durante o tratamento, deve evitar-se a utilização simultânea de outros ésteres do ácido fumárico (tópicos ou sistémicos).

Vumerity não deve ser administrado concomitantemente com fumarato de dimetilo.

Não foram identificados riscos potenciais de interação em estudos de inibição de transportadores *in vivo* e/ou *in vitro*, em estudos de inibição e de indução do CYP *in vitro*, nem em estudos de ligação às proteínas do fumarato de diroximel e respetivos metabolitos principais, o metabolito ativo fumarato de monometilo (FMM) e o metabolito inativo 2-hidroxietil succinimida (HES).

Embora não realizados com fumarato de diroximel, os estudos de indução do CYP *in vitro* não demonstraram uma interação entre fumarato de dimetilo e os contraceptivos orais. Num estudo *in vivo*, a administração concomitante de fumarato de dimetilo com um contraceptivo oral combinado (norgestimato e etinilestradiol) não produziu qualquer alteração relevante na exposição ao contraceptivo oral. Não foram realizados estudos de interação com contraceptivos orais contendo outros progestagénios, contudo não é esperado um efeito do fumarato de diroximel na sua exposição.

O fumarato de diroximel não foi estudado em combinação com terapêuticas antineoplásicas ou imunossupressoras, pelo que é necessária precaução em caso de administração concomitante. Nos estudos clínicos de esclerose múltipla, o tratamento concomitante de surtos com uma terapêutica de curta duração com corticosteroides intravenosos não foi associado a um aumento clinicamente relevante de infeção.

Durante a terapêutica com Vumerity pode considerar-se a administração concomitante de vacinas não vivas de acordo com o Plano Nacional de Vacinação. Num estudo clínico que envolveu um total de 71 doentes com esclerose múltipla do tipo surto-remissão (EMSR), os doentes em tratamento com fumarato de dimetilo 240 mg, duas vezes por dia, durante pelo menos 6 meses (n=38) ou interferão não peguulado durante pelo menos 3 meses (n=33), apresentaram uma resposta imunológica comparável (definida como um aumento ≥ 2 vezes do título pré e pós-vacinação) ao toxoide tetânico (antigénio de memória) e a uma vacina meningocócica polissacárida conjugada do serogrupo C (neoantigénio) enquanto a resposta imunológica a serotipos diferentes de uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente não conjugada (antigénio independente das células T) variou em ambos os grupos de tratamento. Uma resposta imunológica positiva, definida como um aumento ≥ 4 vezes do título de anticorpos para as três vacinas, foi conseguida por menos doentes em ambos os grupos de tratamento. Observaram-se pequenas diferenças numéricas na resposta ao toxoide tetânico e ao polissacárido pneumocócico do serotipo 3 favoráveis ao interferão não peguulado.

Não existem dados clínicos sobre a eficácia e segurança de vacinas vivas atenuadas em doentes que estejam a tomar Vumerity. As vacinas vivas podem ter um maior risco de infeção clínica e não devem ser dadas a doentes exceto em casos excecionais, onde se considere que este risco potencial é superado pelo risco de o indivíduo não ser vacinado.

A evidência de estudos em voluntários saudáveis sugere que é provável que o rubor associado a fumarato de dimetilo seja mediado por prostaglandinas. Em dois estudos em voluntários saudáveis com fumarato de dimetilo, a administração de 325 mg (ou equivalente) de ácido acetilsalicílico com revestimento não entérico, 30 minutos antes de fumarato de dimetilo, administrados durante 4 dias e durante 4 semanas, respetivamente, não alterou o perfil farmacocinético de fumarato de dimetilo. Deve ter-se em consideração os potenciais riscos associados à terapêutica com ácido acetilsalicílico antes da coadministração com Vumerity em doentes com EM surto-remissão. A utilização contínua a longo prazo (> 4 semanas) de ácido acetilsalicílico não foi estudada (ver as secções 4.4 e 4.8).

A terapêutica concomitante com medicamentos nefrotóxicos (como aminoglicosídeos, diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides ou lítio) pode aumentar o potencial de reações adversas renais (por exemplo, proteinúria, ver secção 4.8) em doentes a tomar Vumerity (ver secção 4.4).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de fumarato de diroximel em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Vumerity não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos adequados (ver secção 4.5). Vumerity deve ser usado durante a gravidez apenas se for claramente necessário e se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o fumarato de diroximel ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano. Não se pode excluir o risco para os recém-nascidos/lactentes. É necessária uma decisão quanto à interrupção da amamentação ou da descontinuação da terapêutica com Vumerity tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de Vumerity sobre a fertilidade humana. Os dados de estudos em animais com fumarato de diroximel não demonstraram redução da fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vumerity sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Após administração oral, o fumarato de diroximel e o fumarato de dimetilo são rapidamente metabolizados em fumarato de monometilo antes de alcançarem a circulação sistémica, as reações adversas são semelhantes depois de serem metabolizados.

As reações adversas mais frequentes para doentes tratados com fumarato de dimetilo foram rubor (35%) e eventos gastrointestinais (por ex. diarreia 14%, náuseas 12%, dor abdominal 10% e dor abdominal superior 10%). As reações adversas notificadas com maior frequência que levaram à descontinuação de doentes tratados com fumarato de dimetilo foram rubor (3%) e eventos gastrointestinais (4%).

Resumo tabelar das reações adversas

As reações adversas que foram mais frequentemente notificadas em doentes tratados com fumarato de dimetilo em comparação com doentes tratados com placebo em dois ensaios clínicos pivotais de fase 3, controlados por placebo e durante a experiência pós-comercialização são apresentadas na Tabela 1.

As reações adversas são apresentadas de acordo com os termos MedDRA das classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. A incidência das reações adversas apresentada abaixo é expressa de acordo com as categorias seguintes: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reação adversa	Categoria de frequência
Infeções e infestações	Gastroenterite	Frequentes
	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) ¹	Desconhecido
	Herpes zóster ¹	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfopenia ^{1, 2}	Frequentes
	Leucopenia	Frequentes
	Trombocitopenia	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Pouco frequentes
	Anafilaxia	Desconhecido
	Dispneia	Desconhecido
	Hipoxia	Desconhecido
	Hipotensão	Desconhecido
	Angioedema	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Sensação de queimadura	Frequentes

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reação adversa	Categoria de frequência
Vasculopatias	Rubor ¹	Muito frequentes
	Afrontamentos	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Rinorreia	Desconhecido
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes
	Náusea	Muito frequentes
	Dor abdominal superior	Muito frequentes
	Dor abdominal	Muito frequentes
	Vômitos	Frequentes
	Dispepsia	Frequentes
	Gastrite	Frequentes
Distúrbio gastrointestinal	Frequentes	
Afeções hepatobiliares	Aumento da aspartato aminotransferase ¹	Frequentes
	Aumento da alanina aminotransferase ¹	Frequentes
	Lesão hepática induzida pelo fármaco	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Frequentes
	Erupção cutânea	Frequentes
	Eritema	Frequentes
	Alopécia	Frequentes
Doenças renais e urinárias	Proteinúria	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensação de calor	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Medição de corpos cetônicos na urina	Muito frequentes
	Presença de albumina na urina	Frequentes
	Diminuição da contagem de glóbulos brancos	Frequentes

¹ Para mais informações, ver “Descrição de reações adversas selecionadas”

² Linfopenia foi notificada com a frequência “muito frequentes” num estudo de fase 3, aberto, não controlado com fumarato de diroximel

Descrição de reações adversas selecionadas

Rubor

Nos estudos de fumarato de dimetilo controlados por placebo, a incidência de rubor (34% *versus* 5%) e de afrontamentos (7% *versus* 2%) foi superior em doentes tratados com fumarato de dimetilo 240 mg duas vezes ao dia em comparação com placebo, respetivamente. O rubor é geralmente descrito como rubor ou afrontamentos, mas pode incluir outros eventos (por ex. sensação de calor, vermelhidão, prurido e sensação de queimadura). Os eventos de rubor tendem a ter início numa fase precoce do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e, em doentes que sofreram rubor, estes eventos podem continuar a ocorrer, de forma intermitente, ao longo do tratamento com fumarato de dimetilo. Em doentes com rubor, a maioria sofreu eventos de rubor de gravidade ligeira a moderada. Em geral, 3% dos doentes tratados com fumarato de dimetilo descontinuaram o tratamento devido a rubor. A incidência de rubor grave, que pode ser caracterizado por eritema generalizado, erupção cutânea e/ou prurido, foi observada em menos de 1% dos doentes tratados com fumarato de dimetilo (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

No ensaio de fase 3 com dupla ocultação do fumarato de diroximel (ver secção 5.1), foram notificadas ocorrências de rubor e afrontamentos em 32,8% e 1,6% dos doentes tratados com fumarato de

diroximel e em 40,6% e 0,8% dos doentes tratados com fumarato de dimetilo. Não foram notificados acontecimentos adversos graves de rubor nem casos de descontinuação devido a rubor.

Gastrointestinal

A incidência de eventos gastrointestinais (por ex.: diarreia [14% *versus* 10%], náuseas [12% *versus* 9%], dor abdominal superior [10% *versus* 6%], dor abdominal [9% *versus* 4%], vômitos [8% *versus* 5%] e dispepsia [5% *versus* 3%]) foi superior nos doentes tratados com fumarato de dimetilo em comparação com o placebo, respetivamente. Os eventos gastrointestinais tendem a ter início numa fase precoce do tratamento (principalmente durante o primeiro mês) e, em doentes que sofreram eventos gastrointestinais, estes eventos podem continuar a verificar-se, de forma intermitente, durante o tratamento com fumarato de dimetilo. Na maioria dos doentes que sofreram eventos gastrointestinais, estes foram de gravidade ligeira ou moderada. Quatro por cento (4%) dos doentes tratados com fumarato de dimetilo descontinuaram devido a eventos gastrointestinais. A incidência de eventos gastrointestinais graves, incluindo gastroenterite e gastrite, foi observada em 1% dos doentes tratados com fumarato de dimetilo (ver secção 4.4).

As reações adversas gastrointestinais notificadas no estudo clínico com fumarato de diroximel e fumarato de dimetilo são apresentadas na secção 5.1.

Função hepática

Com base em dados de estudos com fumarato de dimetilo controlados com placebo, a maioria dos doentes com aumentos apresentava valores de transaminases hepáticas que eram < 3 vezes o limite superior do normal (LSN). A incidência superior de aumentos das transaminases hepáticas em doentes tratados com fumarato de dimetilo em comparação com o placebo foi observada principalmente durante os primeiros seis meses de tratamento. Foram observados aumentos da alanina aminotransferase e da aspartato aminotransferase ≥ 3 vezes o LSN em 5% e 2% dos doentes tratados com placebo e 6% e 2% dos doentes tratados com fumarato de dimetilo, respetivamente. As descontinuações devido ao aumento de transaminases hepáticas foram < 1% e semelhantes entre os doentes tratados com fumarato de dimetilo e placebo. Não se observaram elevações nas transaminases ≥ 3 vezes o LSN com elevações concomitantes na bilirrubina total > 2 vezes o LSN, indicativo de lesão hepática induzida pelo fármaco, durante estudos controlados por placebo, mas foram notificadas durante a experiência pós-comercialização após a administração de fumarato de dimetilo, as quais foram resolvidas com a descontinuação do tratamento.

Linfopenia

No ensaio de fase 3, aberto e não controlado de fumarato de diroximel, o tratamento foi interrompido em doentes com contagens linfocitárias confirmadas < $0,5 \times 10^9/L$ que persistiu durante ≥ 4 semanas.

Nos estudos controlados por placebo com fumarato de dimetilo, a maioria dos doentes (> 98%) apresentou contagens linfocitárias normais antes do início do tratamento. Após o início do tratamento com fumarato de dimetilo, a média de contagens linfocitárias diminuiu durante o primeiro ano, atingindo posteriormente uma estabilização. Em média, as contagens linfocitárias decresceram, aproximadamente, 30% do valor inicial. As contagens linfocitárias médias e medianas permaneceram dentro dos limites normais. Observaram-se contagens linfocitárias < $0,5 \times 10^9/L$ em < 1% de doentes tratados com placebo e em 6% de doentes tratados com fumarato de dimetilo. Observou-se uma contagem linfocitária < $0,2 \times 10^9/L$ em 1 doente tratado com fumarato de diroximel e em nenhum doente tratado com placebo.

Nos estudos clínicos (controlados e não controlados), 41% dos doentes tratados com fumarato de dimetilo tiveram linfopenia (definido nestes estudos como < $0,91 \times 10^9/L$). Foi observada linfopenia ligeira (contagem $\geq 0,8 \times 10^9/L$ a < $0,91 \times 10^9/L$) em 28% dos doentes; foi observada linfopenia moderada (contagem $\geq 0,5 \times 10^9/L$ a < $0,8 \times 10^9/L$) que persistiu durante pelo menos seis meses em 11% dos doentes; foi observada linfopenia grave (contagem < $0,5 \times 10^9/L$) que persistiu durante pelo

menos seis meses em 2% dos doentes. No grupo com linfopenia grave, a maioria da contagem de linfócitos permaneceu $< 0,5 \times 10^9/L$ com terapêutica continuada.

Além disso, num estudo de pós-comercialização, prospetivo, não controlado, na semana 48 de tratamento com fumarato de dimetilo (n=185), as células T CD4+ diminuíram de forma moderada (contagens $\geq 0,2 \times 10^9/L$ a $< 0,4 \times 10^9/L$) ou grave ($< 0,2 \times 10^9/L$) até 37% ou 6% dos doentes, respetivamente, enquanto as células T CD8+ diminuíram mais frequentemente até 59% dos doentes com contagens $< 0,2 \times 10^9/L$ e 25% dos doentes com contagens $< 0,1 \times 10^9/L$.

Em estudos clínicos controlados e não controlados, os doentes que descontinuaram a terapêutica com Tecfidera com contagens linfocitárias inferiores ao limite inferior do normal (LIN) foram monitorizados quanto à recuperação da contagem de linfócitos para o LIN (ver secção 5.1).

Infeções, incluindo LMP e infeções oportunistas

Foram notificados casos de infeções com JCV que provocaram LMP com fumarato de dimetilo (ver secção 4.4). A LMP pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Num dos ensaios clínicos, um doente que estava a ser tratado com fumarato de dimetilo desenvolveu LMP associada a linfopenia prolongada grave (contagem de linfócitos predominantemente $< 0,5 \times 10^9/L$ durante 3,5 anos), com um resultado fatal. No contexto de pós-comercialização, também ocorreu LMP na presença de linfopenia ligeira e moderada ($> 0,5 \times 10^9/L$ a $< LIN$, conforme definido pelo intervalo de referência do laboratório local).

Em vários casos de LMP com determinação de subpopulações de células T no momento do diagnóstico de LMP, as contagens de células T CD8+ diminuíram para $< 0,1 \times 10^9/L$, enquanto as reduções nas contagens de células T CD4+ foram variáveis (variando entre $< 0,05$ e $0,5 \times 10^9/L$) e estavam mais correlacionadas com a gravidade gl da linfopenia ($< 0,5 \times 10^9/L$ a $< LIN$). Consequentemente, a taxa de CD4+/CD8+ aumentou nestes doentes.

A linfopenia prolongada, moderada a grave, parece aumentar o risco de LMP com fumarato de dimetilo e fumarato de diroximel, embora também tenha ocorrido LMP em doentes tratados com fumarato de dimetilo com linfopenia ligeira. Além disso, a maioria dos casos de LMP no contexto de pós-comercialização ocorreu em doentes com idade > 50 anos.

Foram reportados casos de infeções por herpes zóster com a utilização de fumarato de dimetilo. No estudo de extensão a longo prazo, no qual 1 736 doentes com EM foram tratados com fumarato de dimetilo, aproximadamente 5% experienciaram um ou mais eventos de herpes zóster, na sua maioria de gravidade ligeira a moderada. A maioria dos doentes, incluindo aqueles que sofreram uma infeção grave por herpes zóster, tinham contagens linfocitárias acima do limite inferior do normal. Na maioria dos doentes com contagens de linfócitos abaixo do LIN, a linfopenia foi classificada como moderada ou grave. No contexto de pós-comercialização, a maioria dos casos de infeção por herpes zóster não foram graves e foram resolvidos com tratamento. Os dados disponíveis sobre a contagem absoluta de linfócitos (CAL) em doentes com infeção por herpes zóster no contexto de pós-comercialização são limitados. No entanto, quando notificados, a maioria dos doentes apresentava linfopenia moderada ($\geq 0,5 \times 10^9/L$ a $< 0,8 \times 10^9/L$) ou grave ($< 0,5 \times 10^9/L$ a $0,2 \times 10^9/L$) (ver secção 4.4).

Alterações laboratoriais

Em estudos controlados por placebo com fumarato de dimetilo, a medida de corpos cetónicos urinários (1+ ou superior) foi superior em doentes tratados com fumarato de dimetilo (45%) em comparação com placebo (10%). Não se observaram consequências clínicas indesejáveis nos ensaios clínicos.

Os níveis de 1,25-dihidroxitamina D diminuíram em doentes tratados com fumarato de dimetilo em relação ao placebo (diminuição percentual mediana desde o nível basal aos 2 anos de 25% versus 15%, respetivamente) e os níveis da hormona da paratiroide (PTH) aumentaram em doentes tratados com fumarato de dimetilo em comparação com o placebo (aumento percentual

mediano desde o nível basal aos 2 anos de 29% *versus* 15%, respetivamente). Os valores médios para ambos os parâmetros mantiveram-se dentro do intervalo normal.

Observou-se um aumento transitório nas contagens médias de eosinófilos durante os primeiros 2 meses de terapêutica com fumarato de dimetilo.

População pediátrica

A segurança de Vumerity em doentes pediátricos não foi ainda estabelecida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Nos casos de sobredosagem notificados, os sintomas descritos foram consistentes com o perfil conhecido de reações adversas do medicamento. Não se conhecem intervenções terapêuticas que aumentem a eliminação de fumarato de diroximel, nem se conhecem antídotos. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que seja iniciado tratamento sintomático de suporte de acordo com a indicação clínica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, outros imunossuppressores. Código ATC: L04AX09

Mecanismo de ação

O mecanismo pelo qual o fumarato de diroximel exerce os efeitos terapêuticos na EM não é totalmente conhecido. O fumarato de diroximel atua através do principal metabolito ativo, o fumarato de monometilo. Os estudos pré-clínicos indicam que as respostas farmacodinâmicas do fumarato de monometilo parecem ser mediadas, pelo menos em parte, pela ativação da via de transcrição do fator nuclear (eritróide-derivado 2)-tipo 2 (Nrf2). O fumarato de dimetilo demonstrou regular positivamente os genes antioxidantes dependentes de Nrf2 em doentes.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos no sistema imunológico

Em estudos clínicos, o fumarato de dimetilo demonstrou propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. O fumarato de dimetilo e o fumarato de monometilo (o metabolito ativo do fumarato de diroximel e do fumarato de dimetilo) reduzem significativamente a ativação das células imunitárias e a subsequente libertação de citocinas pró-inflamatórias em resposta a estímulos inflamatórios. Além disso, afetam os fenótipos de linfócitos através de uma regulação negativa de perfis de citocinas pró-inflamatórias (T_H1, T_H17) e induziu no sentido da produção anti-inflamatória (T_H2). Em estudos de fase 3 em doentes com EM (DEFINE, CONFIRM e ENDORSE), após tratamento com fumarato de dimetilo, a média das contagens linfocitárias diminuiu em média, aproximadamente, 30% do seu valor basal ao longo do primeiro ano, apresentando uma estabilização subsequente. Nestes estudos, os doentes que descontinuaram a terapêutica com fumarato de dimetilo com contagens de linfócitos abaixo do limite inferior do normal (LIN, 910 células/mm³) foram monitorizados quanto à recuperação das contagens de linfócitos para o LIN.

A Figura 1 apresenta a proporção de doentes sem linfopenia grave prolongada que se estima terem alcançado o LIN com base no método de Kaplan-Meier. O valor basal da recuperação (VBR) foi definido como a última CAL durante o tratamento antes da descontinuação de fumarato de dimetilo. As proporções estimadas de doentes que recuperaram para LIN ($CAL \geq 0,9 \times 10^9/L$) na semana 12 e na semana 24, que tinham linfopenia ligeira, moderada ou grave no VBR são apresentadas na Tabela 2, Tabela 3 e Tabela 4 com os intervalos de confiança pontuais de 95%. O erro padrão do estimador de Kaplan-Meier da função da sobrevivência é calculado com a fórmula de Greenwood.

Figura 1: Método de Kaplan-Meier; Proporção de doentes com recuperação para ≥ 910 células/mm³ (LIN) desde o valor basal da recuperação (VBR)

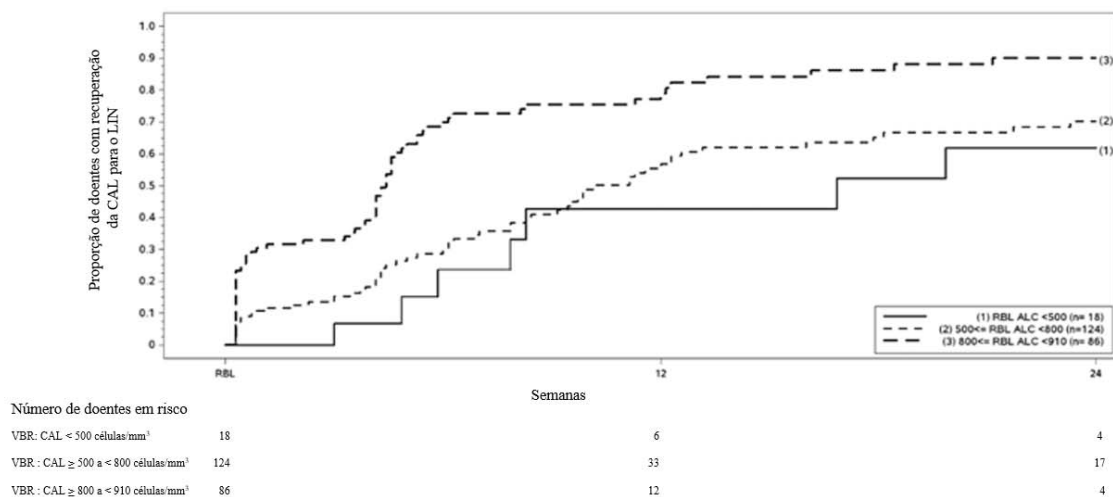


Tabela 2: Método de Kaplan-Meier; proporção estimada de doentes que alcançaram o LIN, linfopenia ligeira no valor basal da recuperação (VBR), excluindo os doentes com linfopenia grave prolongada

Número de doentes com linfopenia ligeira ^a em risco	Valor basal N=86	Semana 12 N=12	Semana 24 N=4
Proporção que alcançou LIN (IC de 95%)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Doentes com $CAL < 910$ células/mm³ e ≥ 800 células/mm³ no VBR, excluindo os doentes com linfopenia grave prolongada.

Tabela 3: Método de Kaplan-Meier; proporção estimada de doentes que alcançaram o LIN, linfopenia moderada no valor basal da recuperação (VBR), excluindo os doentes com linfopenia grave prolongada

Número de doentes com linfopenia moderada ^a em risco	Valor basal N=124	Semana 12 N=33	Semana 24 N=17
Proporção que alcançou LIN (IC de 95%)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Doentes com $CAL < 800$ células/mm³ e ≥ 500 células/mm³ no VBR, excluindo os doentes com linfopenia grave prolongada.

Tabela 4: Método de Kaplan-Meier; proporção estimada de doentes que alcançaram o LIN, linfopenia grave no valor basal da recuperação (VBR), excluindo os doentes com linfopenia grave prolongada

Número de doentes com linfopenia grave ^a em risco	Valor basal N=18	Semana 12 N=6	Semana 24 N=4
Proporção que alcançou LIN (IC de 95%)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Doentes com CAL <500 células/mm³ no VBR, excluindo os doentes com linfopenia grave prolongada.

Eficácia e segurança clínicas

Após administração por via oral, o fumarato de diroximel e o fumarato de dimetilo são rapidamente metabolizados por esterases no mesmo metabolito ativo, fumarato de monometilo, antes de alcançarem a circulação sistémica. Foi demonstrada a comparabilidade farmacocinética entre o fumarato de diroximel e o fumarato de dimetilo através da análise da exposição ao fumarato de monometilo (ver secção 5.2), sendo de esperar que os perfis de eficácia sejam semelhantes.

Estudos clínicos com fumarato de dimetilo

Realizaram-se dois estudos controlados por placebo, aleatorizados, com dupla ocultação, com duração de 2 anos (DEFINE com 1234 doentes e CONFIRM com 1417 doentes) com doentes com EMSR. Os doentes com formas progressivas de EM não foram incluídos nestes estudos.

A eficácia (ver tabela abaixo) e segurança foram demonstradas em doentes com pontuações na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) que variaram entre 0 e 5 inclusive, que sofreram pelo menos 1 surto durante o ano anterior à aleatorização, ou que 6 semanas antes da aleatorização realizaram uma Ressonância Magnética (RM) ao cérebro que demonstrou, pelo menos, uma lesão captante de gadolínio (Gd+). O estudo CONFIRM incluiu um comparador de referência, o acetato de glatirâmico avaliado em ocultação (ou seja, o médico/investigador do estudo que avaliou a resposta ao tratamento do estudo foi sujeito a ocultação).

No DEFINE, os doentes apresentaram os seguintes valores medianos para as características basais: 39 anos de idade, 7,0 anos de duração da doença, pontuação EDSS de 2,0. Além disso, 16% dos doentes tinham uma pontuação EDSS > 3,5; 28% tinham tido ≥ 2 surtos no ano anterior e 42% tinham recebido anteriormente outros tratamentos aprovados para a EM. Na coorte de RM, 36% dos doentes que entraram no estudo tinham lesões Gd+ no início (número médio de lesões Gd+ de 1,4).

No CONFIRM, os doentes apresentaram os seguintes valores medianos para as características basais: 37 anos de idade, 6,0 anos de duração da doença, pontuação EDSS de 2,5. Além disso, 17% dos doentes tinham uma pontuação EDSS > 3,5; 32% tinham tido ≥ 2 surtos no ano anterior e 30% tinham recebido anteriormente outros tratamentos aprovados para a EM. Na coorte de RM, 45% dos doentes que entraram no estudo tinham lesões Gd+ no início (número médio de lesões Gd+ de 2,4).

Em comparação com placebo, os doentes tratados com fumarato de dimetilo tiveram uma redução clinicamente importante e estatisticamente significativa: no parâmetro de avaliação primário do estudo DEFINE, na proporção de doentes com surtos aos 2 anos; e no parâmetro de avaliação primário do estudo CONFIRM, com uma taxa anualizada de surtos (TAS) aos 2 anos.

A TAS para o acetato de glatirâmico e para o placebo foi de 0,286 e 0,401, respetivamente, no estudo CONFIRM, correspondendo a uma redução de 29% (p=0,013).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	fumarato de dimetilo 240 mg duas vezes ao dia	Placebo	fumarato de dimetilo 240 mg duas vezes ao dia	Acetato de glatirâmero
Parâmetros de avaliação clínica^a					
N.º de doentes	408	410	363	359	350
Taxa anualizada de surtos	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Taxa (IC 95%)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Proporção com surtos	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Risco relativo (IC 95%)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Proporção com progressão da incapacidade confirmada às 12 semanas	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Risco relativo (IC 95%)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Proporção com progressão confirmada da incapacidade às 24 semanas	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Risco relativo (IC 95%)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Parâmetros de avaliação da RM^b					
N.º de doentes	165	152	144	147	161
Número médio (mediana) de lesões T2 novas ou recentemente aumentadas ao longo de 2 anos	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Taxa média de lesões (IC 95%)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Número médio (mediana) de lesões Gd aos 2 anos	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Razão de probabilidade (IC 95%)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Número médio (mediana) de lesões T1 novas hipotensas ao longo de 2 anos	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Taxa média de lesões (IC 95%)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^a Todas as análises dos parâmetros de avaliação clínica foram com intenção de tratar; ^b Para a análise de RM foi utilizada uma coorte de RM

* Valor de P < 0,05; ** Valor de P < 0,01; *** Valor de P < 0,0001; #sem significado estatístico

Um estudo de extensão de 8 anos em regime aberto e não controlado (ENDORSE) incluiu 1736 doentes com EMSR elegíveis provenientes dos estudos pivotais (DEFINE e CONFIRM). O objetivo primário do estudo foi avaliar a segurança a longo prazo de fumarato de dimetilo em doentes com EMSR. Dos 1736 doentes, aproximadamente metade (909; 52%) foram tratados durante 6 anos ou mais. 501 doentes foram tratados continuamente com fumarato de dimetilo 240 mg duas vezes ao dia nos 3 estudos e 249 doentes que foram previamente tratados com placebo nos estudos DEFINE e CONFIRM receberam tratamento com 240 mg duas vezes ao dia no estudo ENDORSE. Os doentes que receberam continuamente tratamento duas vezes ao dia foram tratados até um máximo de 12 anos.

Durante o estudo ENDORSE, mais de metade dos doentes tratados com fumarato de dimetilo 240 mg duas vezes ao dia não tiveram um surto. Nos doentes tratados continuamente duas vezes ao dia nos 3

estudos, a TAS ajustada foi de 0,187 (IC 95%: 0,156; 0,224) nos estudos DEFINE e CONFIRM e de 0,141 (IC 95%: 0,119; 0,167) no estudo ENDORSE. Nos doentes previamente tratados com placebo, a TAS ajustada diminuiu de 0,330 (IC 95%: 0,266; 0,408) nos estudos DEFINE e CONFIRM para 0,149 (IC 95%: 0,116; 0,190) no estudo ENDORSE.

No estudo ENDORSE, a maioria dos doentes (> 75%) não teve progressão da incapacidade confirmada (medida como progressão sustentada da incapacidade aos 6 meses). Os resultados agrupados dos três estudos demonstraram que os doentes tratados com fumarato de dimetilo tiveram taxas consistentes e baixas de progressão da incapacidade confirmada com um ligeiro aumento nas pontuações EDSS médias no estudo ENDORSE. Os exames de RM (até ao ano 6, incluindo 752 doentes que tinham sido anteriormente incluídos na coorte de RM dos estudos DEFINE e CONFIRM) demonstraram que a maioria dos doentes (aproximadamente 90%) não apresentou lesões captantes de Gd. Ao longo dos 6 anos, o número médio anual ajustado de lesões em T2 novas ou recentemente aumentadas e lesões em T1 novas permaneceu baixo.

Eficácia em doentes com doença muito ativa:

Nos estudos DEFINE e CONFIRM, observou-se um efeito de tratamento consistente sobre os surtos num subgrupo de doentes com uma doença muito ativa, embora o efeito sobre o tempo para a progressão sustentada da incapacidade aos 3 meses não tenha sido claramente estabelecido. Devido à conceção dos estudos, a doença muito ativa foi definida da seguinte forma:

- Doentes com 2 ou mais surtos num ano, e com uma ou mais lesões captantes de Gd na RM cerebral (n=42 no DEFINE; n=51 no CONFIRM) ou,
- Doentes que não conseguiram responder a um ciclo de tratamento completo e adequado (pelo menos um ano de tratamento) de interferão beta, tendo tido, pelo menos, 1 surto no ano anterior enquanto em terapêutica, e, pelo menos, 9 lesões hiperintensas em T2 na RM ao crânio ou, pelo menos, uma lesão captante de Gd, ou doentes que tiveram uma taxa de surtos sem alterações ou aumentada no ano anterior quando comparado aos 2 anos anteriores (n=177 no DEFINE; n=141 no CONFIRM).

Ensaio clínico com Vumerity

A tolerância gastrointestinal do fumarato de diroximel foi avaliada num estudo de fase 3, aleatorizado e multicêntrico (EVOLVE-MS-2) em 504 doentes adultos com EMSR. O estudo incluiu um período de tratamento de 5 semanas com dupla ocultação, com dois braços de tratamento. Os doentes tiveram um período de titulação de 1 semana e foram aleatorizados (1:1) para receber fumarato de diroximel 462 mg duas vezes por dia (n=253) ou fumarato de dimetilo 240 mg duas vezes por dia (n=251). Os doentes possuíam os seguintes valores medianos para as características basais: 44 anos de idade, 6,0 anos de duração da doença e pontuação EDSS de 2,5. Neste estudo, a tolerância gastrointestinal foi analisada utilizando a *Individual GI Symptom and Impact Scale* (IGISIS), que avaliou a incidência, intensidade, início, duração e impacto funcional de cinco sintomas gastrointestinais individuais: náuseas, vômitos, dor abdominal superior, dor abdominal inferior e diarreia.

Em geral, foram observadas reações adversas gastrointestinais em 34,8% dos doentes tratados com fumarato de diroximel e em 49,0% dos doentes tratados com fumarato de dimetilo. O total de descontinuações de tratamento foi de 1,6% e 6,0% para fumarato de diroximel e fumarato de dimetilo, respetivamente. As descontinuações devido a tolerabilidade gastrointestinal foram de 0,8% e 4,8% para fumarato de diroximel e fumarato de dimetilo, respetivamente. As reações adversas gastrointestinais emergentes do tratamento \geq 5% para fumarato de diroximel e fumarato de dimetilo, respetivamente, foram diarreia (15,4% e 22,3%), náuseas (14,6% e 20,7%), dor abdominal superior (6,7% e 15,5%), dor abdominal (6,3% e 9,6%), dor abdominal inferior (5,9% e 6,8%) e vômitos (3,6% e 8,8%).

População pediátrica

A eficácia de Vumerity em doentes pediátricos não foi estabelecida.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vumerity em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da EM (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O fumarato de diroximel administrado por via oral sofre uma rápida hidrólise pré-sistémica através das esterases e é primariamente convertido no metabolito ativo, fumarato de monometilo, e metabolito inativo principal, HES. O fumarato de diroximel não é quantificável no plasma após administração oral. Portanto, todas as análises farmacocinéticas relacionadas com o fumarato de diroximel foram realizadas com concentrações plasmáticas de fumarato de monometilo. Foram obtidos dados farmacocinéticos a partir de 10 ensaios clínicos com voluntários saudáveis, 2 estudos com doentes com EM e análises populacionais de farmacocinética. A avaliação farmacocinética demonstrou que a exposição ao fumarato de monometilo após a administração oral de 462 mg de fumarato de diroximel e 240 mg de fumarato de dimetilo em adultos é bioequivalente; por conseguinte, espera-se que fumarato de diroximel forneça um perfil global de eficácia e segurança semelhante ao do fumarato de dimetilo.

Absorção

O T_{max} mediano do fumarato de monometilo é de 2,5 a 3 horas. De um modo geral, a concentração plasmática máxima (C_{max}) e a exposição global (AUC) aumentaram em proporção com a dose dentro do intervalo de doses estudado (49 mg a 980 mg). Após a administração de 462 mg de fumarato de diroximel duas vezes ao dia em doentes com EM no estudo EVOLVE-MS-1, a C_{max} média de fumarato de monometilo foi de 2,11 mg/L. A AUC_{final} média após uma dose matinal foi de 4,15 mg.h/L. A AUC média diária em estado de equilíbrio (AUC_{ss}) de fumarato de monometilo foi calculada em 8,32 mg.h/L em doentes com EM.

A coadministração de fumarato de diroximel com uma refeição rica em gorduras e calorias não afetou a AUC do fumarato de monometilo, mas resultou numa redução de aproximadamente 44% na C_{max} em comparação com o estado de jejum. A C_{max} de fumarato de monometilo com refeições de baixo e médio teor de gordura foi reduzida em aproximadamente 12% e 25%, respetivamente.

Os alimentos não têm um efeito clínico significativo na exposição ao fumarato de monometilo. Consequentemente, Vumerity pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

O volume aparente de distribuição (V_d) de fumarato de monometilo é de 72 L a 83 L em indivíduos saudáveis após a administração de fumarato de diroximel. A ligação às proteínas plasmáticas humanas pelo fumarato de monometilo foi inferior a 25% e não foi dependente da concentração.

Biotransformação

Em seres humanos, o fumarato de diroximel é extensivamente metabolizado por esterases, que se encontram presentes no trato gastrointestinal, sangue e tecidos, antes de atingir a circulação sistémica. A metabolização pelas esterases do fumarato de diroximel produz predominantemente fumarato de monometilo, o metabolito ativo, e HES, um metabolito inativo.

Ocorre metabolização adicional do fumarato de monometilo pelas esterases, seguida pelo ciclo de ácido tricarboxílico (ATC), sem envolvimento do sistema do citocromo P450 (CYP). O ácido fumárico, o ácido cítrico e a glicose são os metabolitos resultantes do fumarato de monometilo no plasma.

Eliminação

O fumarato de monometilo é eliminado principalmente como dióxido de carbono no ar expirado com apenas quantidades vestigiais recuperadas na urina. A semivida terminal ($t_{1/2}$) do fumarato de monometilo é de aproximadamente 1 hora e não ocorreu acumulação nas exposições plasmáticas ao fumarato de monometilo com doses múltiplas de fumarato de diroximel. Num estudo com fumarato de dimetilo, determinou-se que a exalação de CO_2 é a principal via de eliminação, sendo responsável por 60% da dose. As eliminações renal e fecal constituem vias secundárias de eliminação, sendo responsáveis por 15,5% e 0,9% da dose, respetivamente.

O HES é eliminado do plasma com uma $t_{1/2}$ de 10,7 horas a 14,8 horas. O HES é eliminado principalmente na urina.

Linearidade

A exposição ao fumarato de monometilo aumenta de uma forma aproximadamente proporcional à dose com doses únicas e múltiplas dentro do intervalo de dose estudado de 49 mg a 980 mg.

Farmacocinética em grupos de doentes especiais

O peso corporal é a principal covariável, com a exposição ao fumarato de monometilo a aumentar em termos de C_{max} e AUC em participantes com peso corporal mais baixo após a administração de fumarato de diroximel. Não se observou qualquer efeito nas medidas de segurança e eficácia avaliadas nos estudos clínicos. Por conseguinte, não são necessários ajustes posológicos com base no peso corporal.

O género e idade não tiveram um impacto estatisticamente significativo na C_{max} e AUC do fumarato de diroximel. A farmacocinética em doentes com idade igual ou superior a 65 anos não foi estudada.

População pediátrica

O perfil farmacocinético do fumarato de monometilo após a administração de fumarato de diroximel não foi estudado. Os parâmetros farmacocinéticos do fumarato de monometilo após a administração de fumarato de diroximel estão correlacionados com o peso corporal. Por conseguinte, prevê-se que a mesma dose resulte numa maior exposição em doentes pediátricos com menor peso corporal em comparação com os adultos. O perfil farmacocinético de 240 mg de fumarato de dimetilo, duas vezes por dia, foi avaliado num estudo aberto, não controlado, de pequenas dimensões, em doentes com EMSR, com idades entre os 13 e os 17 anos ($n=21$). A farmacocinética de fumarato de dimetilo nestes doentes adolescentes foi semelhante à que foi anteriormente observada em doentes adultos.

Raça e etnia

A raça e a etnia não têm qualquer efeito no perfil farmacocinético do fumarato de monometilo ou HES após a administração de fumarato de diroximel.

Compromisso renal

Num estudo que investigou o efeito do compromisso renal no perfil farmacocinético de fumarato de diroximel, os participantes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60–89 ml/min/1,73 cm³), compromisso renal moderado (TFGe 30–59 ml/min/1,73 cm³) ou compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 cm³) não tiveram alterações clinicamente relevantes na exposição ao FMM. Contudo, a exposição a HES aumentou 1,3, 1,8 e 2,7 vezes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente (ver secção 4.8). Não existem dados disponíveis sobre a utilização a longo prazo de fumarato de diroximel em doentes com compromisso renal moderado ou grave (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Como o fumarato de diroximel e o fumarato de monometilo são metabolizados pelas esterases, sem o envolvimento do sistema CYP450, a avaliação da farmacocinética em indivíduos com compromisso hepático não foi realizada (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia

A toxicidade renal em ratos e macacos incluiu degeneração/necrose tubular com regeneração, hipertrofia tubular e/ou fibrose intersticial, aumento do peso renal e alterações nos parâmetros patológicos clínicos (volume de urina, gravidade específica e biomarcadores de lesão renal). Em estudos de toxicologia crônica, ocorreram resultados renais adversos com uma exposição ao fumarato de monometilo equivalente à AUC com a dose humana máxima recomendada (DHMR) de fumarato de diroximel.

A toxicidade gastrointestinal em ratos e ratinhos consistiu em hiperplasia da mucosa e hiperqueratose no estômago não glandular (rúmen) e duodeno. Em macacos, a baixa tolerabilidade gastrointestinal caracterizou-se por êmese/vômitos dependente da dose, irritação, hemorragia e inflamação do estômago, bem como diarreia. Estes resultados ocorreram com uma exposição ao fumarato de monometilo pelo menos 2 vezes superior à AUC com a DHMR de fumarato de diroximel.

Observou-se inflamação e necrose cardíaca em três ratos macho no estudo de toxicidade de 91 dias com uma exposição ao fumarato de monometilo que era 4 vezes superior à AUC com a DHMR de fumarato de diroximel. Estes resultados cardíacos também foram detetados em outros estudos de toxicidade em ratos, incluindo controlos sem tratamento, mas não em macacos. Por conseguinte, estas inflamações cardíacas representam provavelmente o agravamento das lesões de fundo comuns em ratos sem relevância para seres humanos.

Observou-se displasia fiseal parcialmente reversível do fémur proximal e distal e da tibia proximal em macacos no estudo de toxicidade de 91 dias com uma exposição ao fumarato de monometilo que era 15 vezes superior à AUC com a DHMR de fumarato de diroximel. A toxicidade óssea pode estar relacionada com a idade pré-pubertal dos macacos, dado que o desenvolvimento ósseo também foi prejudicado em ratos juvenis (ver abaixo), mas não foi afetado em doses mais baixas no estudo de toxicidade crônica em macacos ou ratos adultos. Os achados ósseos são de relevância limitada para doentes adultos na dose terapêutica.

Observou-se toxicidade testicular que consistiu em degeneração epitelial germinal mínima, aumento da incidência de espermatídios gigantes, ligeira diminuição de espermatídios no epitélio tubular e diminuição do peso dos testículos em ninhadas do tipo selvagem de ratinhos *rasH2*. Estes resultados ocorreram com uma exposição ao fumarato de monometilo que era 15 vezes superior à AUC com a DHMR de fumarato de diroximel, indicando relevância limitada para seres humanos com a dose terapêutica.

Genotoxicidade

Estudos *in vitro* e *in vivo* com fumarato de diroximel não forneceram evidências de um potencial genotóxico clinicamente relevante.

Carcinogénese

O fumarato de diroximel foi testado num bioensaio em ratinhos *rasH2* transgênicos e num bioensaio de 2 anos em ratos. O fumarato de diroximel não foi carcinogénico em ratinhos transgênicos nem em ratos fêmea, mas aumentou a incidência de adenomas das células de Leydig testiculares a

150 mg/kg/dia em ratos macho (a exposição ao fumarato de monometilo era aproximadamente 2 vezes superior à AUC com a DHMR). Desconhece-se a relevância destes resultados para o risco humano.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

O fumarato de diroximel não prejudicou a fertilidade masculina ou feminina em ratos com uma exposição ao fumarato de monometilo aproximadamente 7 vezes superior à AUC com a DHMR do fumarato de diroximel.

Em ratos que receberam fumarato de diroximel por via oral durante o período de organogénese com doses de 40 mg/kg/dia, 100 mg/kg/dia e 400 mg/kg/dia, foram observados pesos corporais fetais inferiores e variações de ossificação esquelética fetal numa dose materna tóxica de fumarato de diroximel de 400 mg/kg/dia. A exposição ao NOAEL foi de aproximadamente 2 vezes superior à AUC do fumarato de monometilo com a DHMR do fumarato de diroximel.

Em coelhos que receberam fumarato de diroximel por via oral durante a organogénese com doses de 50 mg/kg/dia, 150 mg/kg/dia e 350 mg/kg/dia, observaram-se aumentos nas malformações do esqueleto (anomalia dos centros vertebrais, estérnebra[s] gravemente mal alinhada[s] e anomalia vertebral com anomalia associada das costelas) com ≥ 150 mg/kg/dia. Com 350 mg/kg/dia, também ocorreram aumentos nas variações esqueléticas, abortos, uma maior perda pós-implantação e correspondentes diminuições na viabilidade fetal. A exposição ao NOAEL foi de aproximadamente 2 vezes superior à AUC do fumarato de monometilo com a DHMR do fumarato de diroximel. A relevância das malformações do esqueleto em seres humanos é atualmente desconhecida.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos fêmea grávidas às quais foi administrado fumarato diroximel em doses orais de 40 mg/kg/dia, 100 mg/kg/dia ou 400 mg/kg/dia durante a gestação até ao parto e lactação, foram observados ganhos reduzidos de peso/peso corporal e consumo de alimentos associados com pesos reduzidos ao nascer das crias e ganhos reduzidos de peso/peso corporal. A exposição ao NOAEL foi de aproximadamente 3 vezes superior à AUC do fumarato de monometilo com a DHMR do fumarato de diroximel.

Toxicidade em animais juvenis

Num estudo de toxicidade com ratos juvenis, foi administrado fumarato de diroximel por via oral desde o dia pós-natal (DPN) 25 até ao DPN 63, equivalente a aproximadamente 2–3 anos de idade até à puberdade em humanos. Para além de toxicidade de órgãos-alvo no rim e estômago não glandular, foram observados efeitos adversos ósseos, incluindo diminuição do tamanho, massa e densidade do fêmur e alterações na geometria óssea. É possível que haja uma relação dos efeitos ósseos com um peso corporal reduzido, mas não se pode excluir o envolvimento de um efeito direto. A exposição ao NOAEL foi de aproximadamente 1,4 vezes superior à AUC do fumarato de monometilo com a DHMR do fumarato de diroximel em doentes adultos. Os resultados ósseos são de relevância limitada em doentes adultos. A relevância em doentes pediátricos é desconhecida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Ácido metacrílico – copolímero de metacrilato de metilo (1:1) tipo A
Crospovidona tipo A
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Citrato de trietilo
Talco
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Cloreto de potássio
Carragenina

Tinta da cápsula (tinta preta)

Goma-laca
Hidróxido de potássio
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

Conservar no frasco de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de PEAD com fecho de polipropileno inviolável por crianças e exsicante de sílica gel.

Apresentação:

Embalagens de 120 (1 frasco) ou 360 (3 frascos) cápsulas gastrorresistentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1585/001

EU/1/21/1585/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de novembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERNA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vumerity 231 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de diroximel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 231 mg de fumarato de diroximel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 cápsulas gastrorresistentes
360 cápsulas gastrorresistentes (3x120)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não esmagar nem mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o excicante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.
Conservar no frasco de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1585/001 120 cápsulas gastrorresistentes
EU/1/21/1585/002 360 cápsulas gastrorresistentes

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vumerity

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vumerity 231 mg cápsulas gastrorresistentes
fumarato de diroximel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 231 mg de fumarato de diroximel.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 cápsulas gastrorresistentes

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não esmagar nem mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o excicante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.
Conservar no frasco de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1585/001 120 cápsulas gastrorresistentes
EU/1/21/1585/002 360 cápsulas gastrorresistentes

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Vumerity 231 mg cápsulas gastrorresistentes fumarato de diroximel

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Vumerity e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Vumerity
3. Como tomar Vumerity
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vumerity
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vumerity e para que é utilizado

O que é Vumerity

Vumerity é um medicamento que contém a substância ativa fumarato de diroximel.

Para que é utilizado Vumerity

Vumerity é usado para tratar a esclerose múltipla (EM) do tipo surto-remissão em doentes adultos. A EM é uma condição de longa duração na qual o sistema imunitário (as defesas naturais do corpo) funciona mal e ataca partes do sistema nervoso central (o cérebro, a medula espinhal e o nervo ótico do olho) provocando uma inflamação que lesiona os nervos e o isolamento que os envolve. A esclerose múltipla surto-remissão caracteriza-se por ataques repetidos (surtos) no sistema nervoso. Os sintomas variam de doente para doente, mas, geralmente, incluem dificuldades em andar, perdas de equilíbrio e dificuldades visuais (por ex. visão turva ou dupla). Estes sintomas podem desaparecer completamente quando o surto acaba, mas podem permanecer alguns problemas.

Como funciona Vumerity

Pensa-se que o medicamento atua ao aumentar a ação de uma proteína chamada 'Nrf2', que regula determinados genes produtores de “antioxidantes” envolvidos na proteção das células contra lesões. Tal ajuda a controlar a atividade do sistema imunitário e a reduzir as lesões no cérebro e na medula espinhal.

2. O que precisa de saber antes de tomar Vumerity

Não tome Vumerity

- se tem **alergia ao fumarato de diroximel, a substâncias associadas (denominadas fumaratos ou ésteres do ácido fumárico)** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se existir a **suspeita de que sofre de uma infeção rara do cérebro denominada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) ou caso tenha sido confirmada LMP.**

Advertências e precauções

Vumerity pode afetar as suas **contagens de glóbulos brancos**, os seus **rins e fígado**. Antes de começar a tomar Vumerity, o seu médico vai fazer análises ao seu sangue para contar os seus glóbulos brancos e vai verificar se os seus rins e fígado estão a funcionar bem. O seu médico vai fazer estas análises de forma periódica durante o tratamento. Se os seus glóbulos brancos diminuírem durante o tratamento, o seu médico pode considerar testes adicionais ou a interrupção do tratamento.

Se sentir que a sua EM está a piorar (por ex., fraqueza ou alterações na visão) ou se detetar novos sintomas, informe imediatamente o seu médico, uma vez que estes podem ser os sintomas de uma infeção rara do cérebro denominada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). A LMP é uma condição grave que pode conduzir a incapacidade grave ou morte. Leia as informações sobre “LMP e contagens de linfócitos baixas” na secção 4 deste folheto.

Fale com o seu médico antes de tomar Vumerity se tiver:

- uma **infeção** grave (como pneumonia)
- doença **renal** grave
- doença **do fígado** grave
- uma doença do **estômago** ou **intestino**

O rubor (vermelhidão na face ou no corpo) é um efeito indesejável frequente. Rubor grave com sintomas adicionais pode ser um sinal de reação alérgica grave e foi observado num pequeno número de doentes — ver “Reações alérgicas graves” na secção 4 deste folheto. Fale com o seu médico se o rubor lhe causar problemas, uma vez que o seu médico poderá dar-lhe medicamentos para tratar esta condição.

Vumerity pode causar uma reação alérgica grave conhecida como reação de hipersensibilidade. É necessário conhecer todos os sinais e sintomas importantes a ter em conta enquanto estiver a tomar Vumerity. Leia as informações sobre “Reações alérgicas graves” na secção 4 deste folheto.

Pode ocorrer zona (herpes zóster) com o tratamento com Vumerity. Em alguns casos, ocorreram complicações graves. **Deve informar imediatamente o seu médico** se suspeitar que tem quaisquer sintomas de zona. Estes estão indicados na secção 4 deste folheto.

Foi notificada uma doença renal rara, mas grave (síndrome de Fanconi) relativamente a um medicamento que contém substâncias ativas relacionadas (fumarato de dimetilo, em associação com outros ésteres do ácido fumárico). Se verificar que está a urinar mais, tem mais sede e bebe mais do que o normal, ou se os seus músculos parecem mais fracos, partiu um osso ou simplesmente tem mal-estar e dores, fale com o seu médico assim que possível, para que a situação possa ser avaliada mais aprofundadamente.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes porque a experiência para que se conheça a segurança e a eficácia de Vumerity nesta população é limitada.

Outros medicamentos e Vumerity

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em especial:

- medicamentos que contenham **ésteres do ácido fumárico** (fumaratos)
- **medicamentos que afetem o sistema imunitário do corpo**, incluindo **quimioterapia**, **imunossuppressores** ou **outros medicamentos usados para tratar a EM**
- **medicamentos que afetam os rins incluindo** alguns **antibióticos** (tais como *aminoglicosídeos*, usados para tratar infeções), **diuréticos**, **certos tipos de analgésicos** (tais como ibuprofeno e outros anti-inflamatórios semelhantes e medicamentos comprados sem receita médica) e medicamentos que contenham **lítio**
- A toma de Vumerity com certos tipos de vacinas (*vacinas vivas*) pode causar-lhe uma infeção e, portanto, deve ser evitada. O seu médico irá aconselhá-lo se deverá receber outros tipos de vacinas (vacinas não vivas).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Não use Vumerity se estiver grávida a menos que tenha discutido isto com o seu médico. Isto porque Vumerity poderá fazer mal ao seu feto. Se tiver potencial para engravidar, deve usar contraceptivos fiáveis.

Amamentação

Desconhece-se se o fumarato de diroximel ou os seus metabolitos são excretados no leite materno. O seu médico vai ajudá-la a decidir se deve parar de amamentar ou parar de usar Vumerity. Isto envolve ponderar o benefício de amamentar o seu bebé e o benefício do tratamento para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que Vumerity afete a sua capacidade de conduzir e de utilizar máquinas.

3. Como tomar Vumerity

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Dose inicial

A dose inicial recomendada é 231 mg (uma cápsula), duas vezes ao dia.

Tome esta dose inicial durante os primeiros 7 dias, depois tome a dose de manutenção.

Dose de manutenção

A dose de manutenção recomendada é 462 mg (duas cápsulas), duas vezes ao dia.

Vumerity é para utilização por via oral.

Engula cada cápsula inteira, com alguma água. Não esmague nem mastigue a cápsula, nem espalhe o conteúdo da cápsula sobre alimentos, porque isto pode aumentar alguns efeitos indesejáveis.

Pode tomar Vumerity com uma refeição ou em jejum. Se tiver efeitos indesejáveis, tais como rubor ou problemas de estômago, a toma com alimentos pode reduzir estes sintomas.

Se tomar mais Vumerity do que deveria

Se tomar demasiadas cápsulas, **fale imediatamente com o seu médico**. Pode ter efeitos indesejáveis semelhantes aos descritos abaixo na secção 4.

Caso se tenha esquecido de tomar Vumerity

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se ainda demorar, pelo menos, 4 horas até à próxima dose planeada, pode tomar a dose em falta. Caso contrário, não tome a dose em falta e tome a próxima dose planeada no horário normal.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos graves

LMP e contagens de linfócitos baixas

A frequência de LMP não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis (desconhecida).

Vumerity pode diminuir a contagem de linfócitos (um tipo de glóbulos brancos). Ter uma contagem baixa de glóbulos brancos pode aumentar o seu risco de infeção, incluindo o risco de uma infeção rara do cérebro denominada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). A LMP pode conduzir a uma incapacidade grave ou morte. A LMP ocorreu após 1 a 5 anos de tratamento com o medicamento relacionado, fumarato de dimetilo, pelo que o seu médico deve continuar a monitorizar os seus glóbulos brancos ao longo do tratamento e o doente deverá estar atento a quaisquer potenciais sintomas de LMP conforme descrito abaixo. O risco de LMP pode ser maior se tiver tomado anteriormente um medicamento que suprima o seu sistema imunitário.

Os sintomas de LMP podem ser semelhantes a um surto de esclerose múltipla. Os sintomas podem incluir uma nova fraqueza ou agravamento de uma fraqueza de um lado do corpo; falta de destreza; alterações da visão, raciocínio ou memória; ou confusão ou alterações de personalidade, assim como dificuldades de fala e comunicação que durem vários dias.

Desta forma, se sentir que a sua EM está a piorar ou se identificar novos sintomas enquanto estiver a ser tratado com Vumerity, é muito importante que fale com o seu médico o mais rapidamente possível. Fale também com o seu parceiro ou cuidadores e conte-lhes acerca do seu tratamento. Poderão desenvolver-se sintomas dos quais não se tenha apercebido.

→ Informe o seu médico imediatamente se apresentar algum destes sintomas

Reações alérgicas graves

A frequência das reações alérgicas graves não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis (desconhecida).

Rubor é um efeito indesejável muito frequente. No entanto, se o rubor for acompanhado de uma

erupção vermelha na pele ou urticária e se tiver algum destes sintomas:

- inchaço da face, lábios, boca ou língua (*angioedema*)
- respiração ruidosa, dificuldade em respirar ou falta de ar (*dispneia, hipoxia*)
- tonturas ou perda de consciência (*hipotensão*)

então tal poderá representar uma reação alérgica grave (*anafilaxia*)

→ **Pare de tomar Vumerity e chame um médico imediatamente**

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- vermelhidão na face ou corpo, sentir-se quente, com calores ou sensação de queimadura ou comichão (*rubor*)
- fezes soltas (*diarreia*)
- sentir-se mal (*náuseas*)
- dor de estômago ou câibras no estômago

Efeitos indesejáveis que podem aparecer nas suas análises ao sangue ou urina

- substâncias chamadas cetonas, que são produzidas naturalmente no corpo, aparecem muito frequentemente em testes de urina enquanto tomar Vumerity
- níveis baixos de glóbulos brancos (*linfopenia, leucopenia*) no sangue. A redução dos glóbulos brancos pode significar que o seu corpo tem menos capacidade de combater uma infeção. Se tiver uma infeção grave (como pneumonia), fale imediatamente com o seu médico.

Fale com o seu médico sobre como tratar estes efeitos indesejáveis. O seu médico pode reduzir a sua dose. Não reduza a sua dose a menos que o médico lhe diga para o fazer.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- inflamação do revestimento dos intestinos (*gastroenterite*)
- sentir-se mal (*vómitos*)
- indigestão (*dispepsia*)
- inflamação do revestimento do estômago (*gastrite*)
- problemas do sistema digestivo (*distúrbio gastrointestinal*)
- sensação de queimadura
- afrontamentos, sensação de calor
- comichão na pele (*prurido*)
- erupção cutânea
- manchas na pele, de coloração rosa ou vermelha (*eritema*)
- perda de cabelo (*alopécia*)

Efeitos indesejáveis que podem aparecer nas suas análises ao sangue ou urina

- proteínas (*albumina*) na urina (*proteinúria*)
- aumento nos níveis de enzimas hepáticas (*ALT, AST*) no sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- reações alérgicas (*hipersensibilidade*)
- redução das plaquetas no sangue

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- lesão do fígado devido à medicação e aumento dos níveis das enzimas hepáticas medidos em análises de sangue (*ALT ou AST em combinação com a bilirrubina*)
- zona (herpes zóster) com sintomas como vesículas, ardor, comichão ou dor na pele, tipicamente num dos lados da parte superior do corpo ou do rosto, e outros sintomas, como febre e fraqueza

- nas fases iniciais da infecção, seguidos de dormência, comichão ou manchas vermelhas com dor grave
- corrimento nasal (*rinorreia*)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vumerity

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após “EXP”.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

Conservar no frasco de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vumerity

A **substância ativa** é fumarato de diroximel.

Cada cápsula contém 231 mg de fumarato de diroximel.

Os outros componentes são: conteúdo da cápsula: ácido metacrílico – copolímero de metacrilato de metilo (1:1) tipo A; crospovidona tipo A; celulose microcristalina; sílica coloidal anidra; citrato de trietilo; talco; estearato de magnésio; invólucro da cápsula: hipromelose; dióxido de titânio (E171); cloreto de potássio; carragenina; tinta da cápsula: óxido de ferro preto (E172), goma-laca, hidróxido de potássio.

Qual o aspeto de Vumerity e conteúdo da embalagem

As cápsulas gastrorresistentes Vumerity 231 mg são brancas com a gravação “DRF 231 mg” em tinta preta.

Vumerity está disponível em embalagens de 120 ou 360 (3x120) cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Baixos

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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: +3572 2 765715

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.