

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vumerity 231 mgcapsule gastrorezistente

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține diroximel fumarat 231 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă

Capsulă albă, dimensiunea 0 (aproximativ 18 mm lungime), inscripționată cu „DRF 231 mg” cu cerneală neagră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Vumerity este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă (vezi pct. 5.1 pentru informații importante cu privire la grupele de pacienți pentru care eficacitatea a fost stabilită).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea tratamentului trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

#### Doze

Doza inițială este de 231 mgde două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreținere recomandată, de 462 mgde două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

Reducerea temporară a dozei la 231 mgde două ori pe zi poate determina scăderea incidenței hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreținere recomandate, de 462 mgde două ori pe zi.

Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aștepte până la următoarea doză programată.

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### *Vârstnici*

Pe baza datelor provenite din studii necontrolate, profilul de siguranță al diroximel fumaratului la pacienți cu vârsta  $\geq 55$  ani pare a fi comparabil cu cel al pacienților cu vârsta  $< 55$  ani. Studiile clinice efectuate cu diroximel fumarat au avut o expunere limitată la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste și nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit față de cel al pacienților mai tineri (vezi pct. 5.2). Având în vedere mecanismul de acțiune al substanței active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

### *Insuficiență renală*

Nu este necesară nicio ajustare a dozei pentru pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Siguranța diroximel fumaratului pe termen lung la pacienții cu insuficiență renală moderată sau gravă nu a fost studiată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară nicio ajustare a dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Utilizarea diroximel fumaratului la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost studiată.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea utilizării Vumerity la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 10 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Nu există date relevante privind utilizarea Vumerity la copiii cu vârsta sub 10 ani, pentru tratamentul sclerozei multiple recurent-remisivă.

### Mod de administrare

Administrare orală.

Capsula Vumerity trebuie înghițită întregă. Capsulele nu trebuie zdrobite sau mestecate, iar conținutul acestora nu trebuie presărat peste alimente, întrucât filmul enteric al capsulei previne efectele iritante asupra intestinului.

Vumerity poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). În cazul acelor pacienți care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacții adverse gastrointestinale, administrarea împreună cu alimente poate îmbunătăți tolerabilitatea (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau alți esteri de acid fumaric (vezi pct. 4.5).

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) suspectată sau confirmată.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Diroximel fumaratul și dimetil fumaratul sunt metabolizați la monometil fumarat după administrarea orală (vezi pct. 5.2). Riscurile asociate cu diroximel fumaratul ar trebui să fie similare cu cele raportate pentru dimetil fumarat, însă la diroximel fumarat nu au fost observate toate riscurile prezentate mai jos.

### Teste sanguine/de laborator

S-au observat modificări în testele de laborator renale în cadrul studiilor clinice, la pacienții tratați cu dimetil fumarat (vezi pct. 4.8). Nu se cunosc implicațiile clinice ale acestor modificări. Evaluările funcției renale (de exemplu, creatinina, azotul ureic în sânge și sumarul de urină) sunt recomandate înainte de începerea tratamentului cu Vumerity, după 3 și 6 luni de tratament, la fiecare 6 până la 12 luni ulterior, și când este indicat din punct de vedere clinic.

În urma tratamentului cu dimetil fumarat poate să apară afectare hepatică indusă medicamentos, incluzând creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice ( $\geq 3$  ori valoarea limitei superioare a normalului [LSN]) și creșterea concentrațiilor bilirubinei totale ( $\geq 2$  ori valoarea LSN). Timpul până la debut poate fi imediat, de câteva săptămâni sau mai lung. După întreruperea tratamentului a fost observată dispariția reacțiilor adverse. Evaluarea aminotransferazelor serice (de exemplu, alanin aminotransferază [ALT], aspartat aminotransferază [AST]) și a concentrațiilor bilirubinei totale este recomandată înainte de inițierea tratamentului și pe durata tratamentului, și când este indicat din punct de vedere clinic.

Pacienții tratați cu diroximel fumarat pot dezvolta limfopenie (vezi pct. 4.8). Înainte de a iniția tratamentul, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă care să includă numărul de limfocite. Dacă numărul de limfocite este mai redus decât valorile normale, trebuie efectuată o evaluare completă a tuturor cauzelor posibile înainte de inițierea tratamentului. Vumerity nu a fost studiat la pacienți cu scădere preexistentă a numărului limfocitelor, fiind nevoie să se adopte o atitudine precaută în cazul tratării acestor pacienți. Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu limfopenie severă (număr de limfocite  $<0,5 \times 10^9/l$ ).

După începerea tratamentului, la fiecare 3 luni trebuie efectuată hemoleucograma completă, inclusiv determinarea numărului de limfocite.

La pacienții cu limfopenie se recomandă atenție sporită din cauza riscului crescut de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), după cum urmează:

- Tratamentul trebuie oprit la pacienții cu limfopenie severă prelungită (număr de limfocite  $<0,5 \times 10^9/l$ ) care persistă mai mult de 6 luni.
- La pacienții cu reduceri moderate susținute ale numărului absolut de limfocite,  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  și  $<0,8 \times 10^9/l$ , timp de mai mult de șase luni, raportul beneficiu/risc al tratamentului trebuie reevaluat.
- La pacienții cu număr de limfocite sub LNI, așa cum este definită de intervalul de referință al laboratorului local, se recomandă monitorizarea regulată a numărului absolut de limfocite. Trebuie luați în considerare factori suplimentari care ar putea spori și mai mult riscul individual de LMP (vezi subpunctul despre LMP de mai jos).

Numărul limfocitelor trebuie urmărit până la revenirea la valorile normale (vezi pct. 5.1). După revenirea la valorile normale și în absența unor opțiuni alternative de tratament, decizia privind reluarea administrării Vumerity după întreruperea tratamentului trebuie să aibă la bază argumente clinice.

#### Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să fie disponibil un examen IRM inițial de referință (de obicei, într-un interval de 3 luni). Necesitatea unei scanări IRM ulterioare trebuie analizată în conformitate cu recomandările naționale și locale. Imagistica prin RM poate fi considerată drept parte integrantă din monitorizarea mai atentă a pacienților pentru care riscul de LMP este considerat a fi crescut. În cazul unei suspiciuni clinice de LMP, trebuie realizat imediat un IRM pentru diagnostic.

#### Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

LMP a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat dimetil fumarat (vezi pct. 4.8). LMP este o infecție oportunistă cauzată de virusul John Cunningham (JCV), care poate fi letală sau poate cauza dizabilități severe.

Cazurile de LMP au apărut la administrarea de dimetil fumarat și de alte medicamente care conțin fumarat în contextul limfopeniei (număr de limfocite sub limita normală [LNI]). Limfopenia moderată până la severă prelungită pare să crească riscul de LMP cu dimetil fumarat; cu toate acestea, riscul nu poate fi exclus la pacienții cu limfopenie ușoară.

Factorii suplimentari care pot contribui la un risc crescut de LMP în contextul limfopeniei sunt:

- durata tratamentului cu Vumerity. Cazurile de LMP au apărut după aproximativ 1 până la 5 ani de tratament cu dimetil fumarat, deși relația exactă cu durata tratamentului este necunoscută.
- scăderi profunde ale numărului de celule T CD4+ și, în special, CD8+, care sunt importante pentru apărarea imunologică (vezi pct. 4.8) și
- tratament imunosupresor sau imunomodulator anterior (vezi mai jos).

Medicii trebuie să își evalueze pacienții pentru a determina dacă simptomele indică o disfuncție neurologică și, dacă da, dacă aceste simptome sunt sau nu tipice pentru SM sau pot sugera LMP.

La primul semn sau simptom care sugerează LMP, administrarea Vumerity trebuie întreruptă și trebuie efectuate evaluările diagnostice adecvate, inclusiv determinarea ADN-ului JCV în lichidul cefalorahidian (LCR) prin metodologia cantitativă a reacției în lanț a polimerazei (RLP). Simptomele LMP pot fi similare cu un episod de recădere a sclerozei multiple. Simptomele tipice asociate cu LMP sunt diverse, progresează în decursul unor perioade de câteva zile până la săptămâni și includ slăbiciune progresivă pe o parte a corpului sau stângăcie a membrelor, tulburări ale vederii și modificări ale gândirii, memoriei și orientării, care determină confuzie și modificări de personalitate. Medicii trebuie să fie deosebit de atenți la simptomele care sugerează LMP și pe care pacientul este posibil să nu le observe. De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să își informeze partenerul sau persoanele care îi îngrijesc despre tratamentul lor, deoarece aceștia pot observa simptome de care pacientul nu are cunoștință.

LMP poate apărea numai în prezența unei infecții cu JCV. Trebuie luat în considerare faptul că influența limfopeniei asupra preciziei testului pentru anticorpii anti-JCV nu a fost studiată la pacienții tratați cu dimetil fumarat sau Vumerity. De asemenea, trebuie reținut că un rezultat negativ la testul de determinare a titrului de anticorpi anti-JCV (în prezența unor valori normale ale limfocitelor) nu exclude posibilitatea unei infecții JCV ulterioare.

Dacă un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Vumerity trebuie oprit definitiv.

#### Tratamentul anterior cu medicamente imunosupresive sau imunomodulatoare

Nu a fost efectuat niciun studiu pentru evaluarea eficienței și siguranței tratamentului cu diroximel fumarat la trecerea pacienților de la alte terapii modificatoare de boală. Este posibilă contribuția medicamentelor imunosupresive administrate anterior la dezvoltarea LMP.

Cazurile de LMP au apărut la pacienții care au fost tratați anterior cu natalizumab, pentru care LMP este un risc stabilit. Medicii trebuie să fie conștienți de faptul că, în cazurile de LMP care apar după întreruperea recentă a tratamentului cu natalizumab, este posibil ca pacienții să nu aibă limfopenie.

În plus, majoritatea cazurilor confirmate de LMP cu Vumerity au apărut la pacienții cu tratament imunomodulator anterior.

La trecerea pacienților de la alte terapii modificatoare de boală la tratamentul cu Vumerity, timpul de înjumătățire și modul de acțiune al celui alt medicament trebuie luate în considerare pentru evitarea unui efect cumulativ asupra sistemului imun și în același timp, pentru reducerea riscului de reactivare a SM. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme complete înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul tratamentului (vezi detaliile de mai sus despre testele de sânge/de laborator).

#### Insuficiență renală severă

Siguranța pe termen lung a diroximel fumaratului nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă. Prin urmare, atunci când se ia în considerare tratamentul acestor pacienți trebuie adoptată o atitudine precaută (vezi pct 4.2 și 5.2).

#### Insuficiență hepatică severă

Diroximel fumaratul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, atunci când se ia în considerare tratamentul acestor pacienți trebuie adoptată o atitudine precaută (vezi pct. 4.2 și 5.2).

## Boala gastrointestinală severă activă

Diroximel fumaratul nu a fost studiat la pacienți cu boală gastrointestinală severă activă. Prin urmare, atunci când se ia în considerare tratamentul acestor pacienți trebuie adoptată o atitudine precaută.

## Hiperemia facială tranzitorie

În studiile clinice pivotale cu dimetil fumarat, 3 pacienți dintr-un total de 2560 de pacienți tratați cu dimetil fumarat au prezentat simptome grave de hiperemie facială tranzitorie, care au fost probabil reacții de hipersensibilitate sau anafilactoidice. Aceste reacții adverse nu au prezentat risc vital, dar au necesitat spitalizare. Medicii care prescriu acest medicament și pacienții trebuie să fie atenți la această posibilitate în cazul apariției unor reacții adverse severe de hiperemie facială tranzitorie cu Vumerity (vezi pct. 4.2, 4.5 și 4.8).

Datele provenite din studiile desfășurate la voluntari sănătoși sugerează probabilitatea ca hiperemia facială tranzitorie asociată cu administrarea de dimetil fumarat să fie mediată de prostaglandine. O cură de tratament de scurtă durată cu acid acetilsalicilic 75 mg în formă non-gastrorezistentă poate fi benefică la pacienții cu hiperemie facială tranzitorie intolerabilă (vezi pct. 4.5). În două studii desfășurate la voluntari sănătoși, incidența și severitatea hiperemiei faciale tranzitorii au fost reduse pe durata tratamentului.

## Reacții anafilactice

Au fost raportate cazuri de anafilaxie/reacție anafilactoidă după administrarea de dimetil fumarat după punerea pe piață a medicamentului. Simptomele pot include dispnee, hipoxie, hipotensiune arterială, angioedem, erupție cutanată sau urticarie. Mecanismul anafilaxiei induse de dimetil fumarat este necunoscut. Aceste reacții apar, în general, după prima doză, dar pot apărea, de asemenea, oricând în timpul tratamentului, și pot fi grave și pot pune în pericol viața. Pacienților trebuie să li se recomande să întrerupă administrarea Vumerity și să solicite asistență medicală imediată dacă manifestă semne sau simptome ale anafilaxiei. Tratamentul nu trebuie reluat (vezi pct. 4.8).

## Infecții

În studiile clinice de fază 3 controlate cu placebo cu dimetil fumarat, incidența infecțiilor (60% față de 58%) și a infecțiilor grave (2% față de 2%) a fost similară la pacienții tratați cu dimetil fumarat, respectiv cu placebo.

Diroximel fumaratul prezintă proprietăți imunomodulatorii (vezi pct. 5.1).

Pacienții tratați cu Vumerity trebuie instruiți să raporteze medicului simptomele de infecție. Dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului, iar înainte de reluarea tratamentului trebuie să se facă o reevaluare a beneficiilor și riscurilor. Pacienții cu infecții grave nu trebuie să înceapă tratamentul decât după remiterea infecției/infecțiilor.

Nu a fost observată o creștere a incidenței infecțiilor grave la pacienții tratați cu dimetil fumarat având numărul limfocitelor  $<0,8 \times 10^9/l$  sau  $<0,5 \times 10^9/l$ . Dacă terapia cu Vumerity este continuată în prezența limfopeniei moderate până la severe prelungite, nu poate fi exclus riscul unei infecții oportuniste, inclusiv al LMP (vezi subsecțiunea despre LMP).

## Infecții cu herpes zoster

Au fost raportate cazuri de herpes zoster asociate cu administrarea de diroximel fumarat și dimetil fumarat. Majoritatea cazurilor cu dimetil fumarat au fost non-grave, însă au fost raportate și cazuri grave, inclusiv herpes zoster diseminat, herpes zoster oftalmic, herpes zoster auricular, infecție neurologică cu herpes zoster, meningoencefalită cu herpes zoster și meningomielită cu herpes zoster. Aceste evenimente pot apărea în orice moment al tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de herpes zoster, mai ales dacă este raportată limfocitopenie concomitentă. Dacă

apare herpes zoster, trebuie administrat un tratament adecvat pentru herpes zoster. Se va lua în considerare suspendarea tratamentului la pacienții cu infecții grave, până la rezolvarea infecției (vezi pct. 4.8).

#### Inițierea tratamentului

Tratamentul trebuie inițiat treptat, pentru a se reduce apariția hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale (vezi pct. 4.2).

#### Sindrom Fanconi

Au fost raportate cazuri de sindrom Fanconi pentru un medicament care conține dimetil fumarat în asociere cu alți esteri ai acidului fumaric. Diagnosticul precoce al sindromului Fanconi și întreruperea tratamentului cu Vumerity sunt importante pentru prevenirea apariției insuficienței renale și a osteomalaciei, deoarece sindromul este, de obicei, reversibil. Cele mai importante semne sunt proteinurie, glucozurie (cu valori normale ale glicemiei), hiperaminoacidurie și fosfaturie (posibil concomitent cu hipofosfatemie). Progresia poate implica simptome precum poliuria, polidipsia și slăbiciunea musculară proximală. În cazuri rare pot apărea osteomalacie hipofosfatică cu dureri osoase nelocalizate, fosfatază alcalină crescută în ser și fracturi de stres. Este important de menționat că sindromul Fanconi poate apărea fără valori crescute ale creatininei sau rată scăzută de filtrare glomerulară. În caz de simptome neclare, sindromul Fanconi trebuie luat în considerare și trebuie efectuate examinări adecvate.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

În cursul tratamentului, trebuie evitată utilizarea simultană a altor esteri de acid fumaric (cu administrare topică sau sistemică).

Vumerity nu trebuie administrat concomitent cu dimetil fumarat.

Nu au fost identificate riscuri potențiale date de interacțiunile medicamentoase în urma desfășurării studiilor *in vitro* și/sau *in vivo* de inhibare a transportorilor, a studiilor *in vitro* de inhibare sau inducere a CYP sau a studiilor privind legarea de proteine a diroximel fumaratului și metabolizilor săi majori, a metabolitului monometil fumarat (MMF) și a metabolitului 2-hidroxietyl succinimidă (HES).

Cu toate că nu au fost studiate în asociere cu diroximel fumarat, studiile *in vitro* de inducere a CYP nu au demonstrat existența unei interacțiuni între dimetil fumarat și contraceptivele orale. În cadrul unui studiu *in vivo*, administrarea concomitentă de dimetil fumarat cu un contraceptiv oral combinat (norgestimat și etinil estradiol) nu a generat nicio modificare relevantă a expunerii la contraceptivul oral. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu contraceptive orale care conțin alți progestogeni; cu toate acestea, nu este de așteptat un efect al diroximel fumaratului asupra expunerii la acestea.

Diroximel fumaratul nu a fost studiat în administrare concomitentă cu medicamente anti-neoplazice și imunosupresoare, prin urmare în cazul administrării concomitente trebuie adoptată o atitudine precaută. În mai multe studii privind SM, tratamentul concomitent al recăderilor cu o cură scurtă de corticoizi administrați intravenos nu a fost asociat cu o creștere relevantă clinic a incidenței infecțiilor.

În timpul tratamentului cu Vumerity poate fi luată în considerare administrarea concomitentă a vaccinurilor inactivate, în conformitate cu schemele de vaccinare la nivel național. Într-un studiu clinic care a inclus în total 71 de pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), pacienții tratați cu dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi timp de cel puțin 6 luni (n=38) sau cu interferon non-polietilenglicat timp de cel puțin 3 luni (n=33) au prezentat un răspuns imun comparabil (definit ca o creștere de  $\geq 2$  ori de la titrul de anticorpi pre-vaccinare la cel post-vaccinare) la anatoxina tetanică (antigen de rapel) și la un vaccin meningococic polizaharidic C conjugat (neoantigen), în timp ce răspunsul imun la diferitele serotipuri ale unui vaccin pneumococic polizaharidic cu 23 de valențe neconjugat (antigen T-independent) a variat în ambele grupuri de tratament. Un răspuns imun pozitiv, definit drept o creștere de  $\geq 4$  ori a titrului de anticorpi la cele trei vaccinuri, a fost obținut de un număr

mai mic de pacienți în ambele grupuri de tratament. Au fost observate mici diferențe numerice în răspunsul la anatoxina tetanică și la polizaharida pneumococică serotip 3 în favoarea interferonului non-polietilenglicat.

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la eficacitatea și siguranța vaccinurilor vii atenuate la pacienții care utilizează Vumerity. Vaccinurile vii pot prezenta un risc crescut de infecție clinică și nu trebuie administrate la pacienți decât în cazurile excepționale în care se consideră că acest risc potențial este depășit de riscul pe care îl reprezintă lipsa vaccinării pentru persoana respectivă.

Datele provenite din studiile clinice desfășurate la voluntari sănătoși sugerează probabilitatea ca hiperemia facială tranzitorie asociată cu administrarea de dimetil fumarat să fie mediată de prostaglandine. În două studii desfășurate la voluntari sănătoși cu dimetil fumarat, administrarea a 325 mg(sau echivalent) de acid acetilsalicilic în formă non-gastrorezistentă, cu 30 minute înainte de administrarea de dimetil fumarat, pe durata a 4 zile și, respectiv, 4 săptămâni de tratament, nu a alterat profilul farmacocinetic al dimetil fumaratului. Înainte de administrarea concomitentă cu Vumerity la pacienți cu SM recurent-remisivă, trebuie luate în considerare riscurile potențiale asociate tratamentului cu acid acetilsalicilic. Utilizarea continuă pe termen lung (> 4 săptămâni) a acidului acetilsalicilic nu a fost studiată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tratamentul concomitent cu medicamente nefrotoxice (de exemplu aminoglicozide, diuretice, antiinflamatoare nesteroidiene sau litiu) poate crește potențialul de apariție a reacțiilor adverse renale (de exemplu proteinurie, vezi pct. 4.8) la pacienții care iau Vumerity (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Datele provenite din utilizarea diroximel fumarat la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Vumerity nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.5). Vumerity nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar și dacă se consideră că beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă diroximel fumarat/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Vumerity având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### Fertilitatea

Nu există date privind efectele Vumerity asupra fertilității la om. Datele provenite din studiile pe animale cu diroximel fumarat nu au evidențiat afectarea fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Vumerity nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.



## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

După administrarea orală, diroximel fumaratul și dimetil fumaratul sunt metabolizați rapid la monometil fumarat înainte de a ajunge în circulația sistemică, reacțiile adverse fiind similare după metabolizare.

Cele mai frecvente reacții adverse apărute la pacienții tratați cu dimetil fumarat au fost hiperemia facială tranzitorie (35%) și reacțiile gastrointestinale (de exemplu diaree 14%, greață 12%, durere abdominală 10%, durere în etajul abdominal superior 10%). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate care au dus la întreruperea tratamentului la pacienții tratați cu dimetil fumarat au fost hiperemia facială tranzitorie (3%) și reacțiile gastrointestinale (4%).

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse, care au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu dimetil fumarat comparativ cu cei tratați cu placebo din cele două studii clinice pivotale de fază 3 controlate cu placebo și experiența după punerea pe piață sunt prezentate în Tabelul 1.

Reacțiile adverse sunt prezentate folosind termenii agreeți MedDRA și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Incidența reacțiilor adverse prezentate mai jos este exprimată conform următoarelor categorii: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1: Reacții adverse**

| <b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b> | <b>Reacție adversă</b>                                       | <b>Categorie de frecvență</b> |
|--|--|-------------------------------|
| Infecții și infestări                                    | Gastroenterită   | Frecvente                     |
|  | Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) <sup>1</sup> | Cu frecvență necunoscută      |
|  | Herpes zoster <sup>1</sup>                                   | Cu frecvență necunoscută      |
| Tulburări hematologice și limfatice                      | Limfopenie <sup>1, 2</sup>                                   | Frecvente                     |
|  | Leucopenie   | Frecvente                     |
|  | Trombocitopenie  | Mai puțin frecvente           |
| Tulburări ale sistemului imunitar                        | Hipersensibilitate   | Mai puțin frecvente           |
|  | Anafilaxie   | Cu frecvență necunoscută      |
|  | Dispnee  | Cu frecvență necunoscută      |
|  | Hipoxie  | Cu frecvență necunoscută      |
|  | Hipotensiune arterială                                       | Cu frecvență necunoscută      |
|  | Angioedem  | Cu frecvență necunoscută      |
| Tulburări ale sistemului nervos                          | Senzație de arsură   | Frecvente                     |
| Tulburări vasculare                                      | Hiperemie facială tranzitorie <sup>1</sup>                   | Foarte frecvente              |
|  | Bufeuri  | Frecvente                     |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale         | Rinoree  | Cu frecvență necunoscută      |
| Tulburări gastro-intestinale                             | Diaree   | Foarte frecvente              |
|  | Greață   | Foarte frecvente              |
|  | Durere în etajul abdominal superior                          | Foarte frecvente              |
|  | Durere abdominală  | Foarte frecvente              |
|  | Vărsături  | Frecvente                     |

| Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe        | Reacție adversă                                    | Categorie de frecvență   |
|--|--|--------------------------|
|  | Dispepsie  | Frecvente                |
|  | Gastrită   | Frecvente                |
|  | Tulburări gastro-intestinale                       | Frecvente                |
| Tulburări hepatobiliare                                  | Creștere a aspartat-aminotransferazei <sup>1</sup> | Frecvente                |
|  | Creștere a alanin-aminotransferazei <sup>1</sup>   | Frecvente                |
|  | Afectare hepatică indusă medicamentos              | Cu frecvență necunoscută |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | Prurit   | Frecvente                |
|  | Erupecii cutanate tranzitorii                      | Frecvente                |
|  | Eritem   | Frecvente                |
|  | Alopecie   | Frecvente                |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                   | Proteinurie  | Frecvente                |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Senzație de căldură                                | Frecvente                |
| Investigații diagnostice                                 | Nivel detectabil al cetonei în urină               | Foarte frecvente         |
|  | Albumină prezentă în urină                         | Frecvente                |
|  | Scădere a numărului celulelor albe sanguine        | Frecvente                |

1 Consultați „Descrierea reacțiilor adverse selectate” pentru informații suplimentare

2 Limfopenia a fost raportată cu categoria de frecvență „foarte frecvente” într-un studiu de fază 3, în regim deschis, necontrolat, cu diroximel fumarat

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### *Hiperemie facială tranzitorie*

În cadrul studiilor cu dimetil fumarat controlate cu placebo, incidența hiperemiei faciale tranzitorii (34% față de 5%) și a bufeurilor (7% față de 2%) a fost crescută la pacienții tratați cu dimetil fumarat 240 mg, comparativ cu cei tratați cu placebo. Hiperemia facială tranzitorie este adeseori descrisă ca hiperemie sau bufeuri, dar poate include și alte reacții (de exemplu senzație de căldură, înroșire, prurit și senzație de arsură). Hiperemia facială tranzitorie are tendința de a apărea în perioada de început a tratamentului (în principal în prima lună) și, la pacienții care prezintă hiperemie facială tranzitorie, aceste reacții pot continua să apară intermitent pe toată durata tratamentului cu dimetil fumarat. La pacienții care prezintă hiperemie facială tranzitorie, majoritatea acestor reacții au fost de severitate ușoară sau moderată. Per total, 3% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au întrerupt tratamentul din cauza hiperemiei faciale tranzitorii. Manifestări de hiperemie facială tranzitorie gravă, care pot fi caracterizate prin eritem generalizat, erupții cutanate și/sau prurit, au fost observate la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

În cadrul studiului de fază 3, în regim dublu-orb, efectuat cu diroximel fumarat (vezi pct. 5.1), au fost raportate hiperemie facială tranzitorie și bufeuri la 32,8% și 1,6% dintre pacienții tratați cu diroximel fumarat și la 40,6% și 0,8% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat. Nu au existat evenimente grave de hiperemie facială tranzitorie sau întreruperi ale tratamentului din cauza hiperemiei faciale tranzitorii.

## *Tulburări gastrointestinale*

Incidența reacțiilor adverse gastrointestinale (de exemplu diaree [14% față de 10%], greață [12% față de 9%], durere în etajul abdominal superior [10% față de 6%], durere abdominală [9% față de 4%], vărsături [8% față de 5%] și dispepsie [5% față de 3%]) a fost crescută la pacienții tratați cu dimetil fumarat comparativ cu cei tratați cu placebo. Reacțiile gastrointestinale au tendința de a apărea în perioada de început a tratamentului (în principal în prima lună) și, la pacienții care prezintă reacții gastrointestinale, aceste reacții pot continua să apară intermitent pe toată durata tratamentului cu dimetil fumarat. La majoritatea pacienților care au prezentat reacții gastrointestinale, acestea au fost de severitate ușoară sau moderată. Patru procente (4%) dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor gastrointestinale. Reacții gastrointestinale grave, incluzând gastroenterită și gastrită, au fost observate la 1% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse gastrointestinale raportate în studiul clinic cu diroximel fumarat și dimetil fumarat sunt prezentate la pct. 5.1.

## *Funcție hepatică*

Pe baza datelor provenite din studiile cu dimetil fumarat controlate cu placebo, majoritatea pacienților care au prezentat creșteri au avut valori ale transaminazelor hepatice  $<3$  ori limita superioară a valorilor normale (LSN). Incidența mărită a cazurilor de creștere a transaminazelor hepatice la pacienții tratați cu dimetil fumarat, comparativ cu placebo, a fost observată în principal în primele 6 luni de tratament. Creșteri ale alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferazei cu  $\geq 3$  ori valoarea LSN au fost observate la 5%, respectiv 2% dintre pacienții tratați cu placebo și la 6%, respectiv 2% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat. Întreruperile de tratament datorate creșterii transaminazelor hepatice au fost  $<1\%$  și au fost similare la pacienții tratați cu dimetil fumarat și cei cu placebo. În cadrul studiilor controlate cu placebo nu au fost observate creșteri ale transaminazelor  $\geq 3$  ori valoarea LSN concomitent cu creșteri ale bilirubinei totale  $>2$  ori valoarea LSN, care să indice insuficiență hepatică indusă de medicament, însă acestea au fost raportate în experiența de după punerea pe piață, după administrarea dimetil fumaratului, care au fost rezolvate după întreruperea tratamentului.

## *Limfopenie*

În studiul necontrolat, de fază 3, în regim deschis cu diroximel fumarat, tratamentul a fost întrerupt pentru pacienții cu un număr de limfocite confirmat  $<0,5 \times 10^9/l$ , care a persistat  $\geq 4$  săptămâni.

În studiile cu dimetil fumarat controlate cu placebo, majoritatea pacienților ( $>98\%$ ) au avut valori normale ale limfocitelor înainte de inițierea tratamentului. În urma inițierii tratamentului cu dimetil fumarat, numărul mediu al limfocitelor a scăzut în primul an, apoi s-a stabilizat. În medie, scăderea numărului de limfocite a fost de aproximativ 30% față de valoarea de la momentul inițial. Valoarea medie și cea mediană a numărului de limfocite au rămas în limite normale. Situații în care numărul de limfocite a fost  $<0,5 \times 10^9/l$  au fost observate la  $<1\%$  dintre pacienții tratați cu placebo și la 6% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat. Un nivel al numărului de limfocite  $<0,2 \times 10^9/l$  a fost observat la 1 pacient tratat cu dimetil fumarat și la niciunul dintre pacienții tratați cu placebo.

În studiile clinice (atât controlate, cât și necontrolate), 41% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat au avut limfopenie (definită în aceste studii ca  $<0,91 \times 10^9/l$ ). Limfopenie ușoară (număr  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  și  $<0,91 \times 10^9/l$ ) a fost observată la 28% dintre pacienți; limfopenie moderată (număr  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  și  $<0,8 \times 10^9/l$ ) persistentă timp de cel puțin șase luni a fost observată la 11% dintre pacienți; limfopenie severă (număr  $<0,5 \times 10^9/l$ ) persistentă timp de cel puțin șase luni a fost observată la 2% dintre pacienți. În grupul cu limfopenie severă, majoritatea numerelor de limfocite au rămas  $<0,5 \times 10^9/l$  cu continuarea tratamentului.

În plus, într-un studiu necontrolat, prospectiv, după punerea pe piață, în săptămâna 48 de tratament cu dimetil fumarat ( $n = 185$ ), numărul de celule T CD4+ au fost moderat (între  $\geq 0,2 \times 10^9/l$  și  $<0,4 \times 10^9/l$ )

sau sever redus ( $<0,2 \times 10^9/l$ ) la până la 37% sau, respectiv, 6% dintre pacienți, în timp ce numărul de celule T CD8+ a fost mai frecvent redus, cu până la 59% dintre pacienți cu valori  $<0,2 \times 10^9/l$  și 25% dintre pacienți la valori  $<0,1 \times 10^9/l$ .

În cadrul studiilor clinice controlate și necontrolate, pacienții care au întrerupt tratamentul cu dimetil fumarat cu număr de limfocite sub limita inferioară a normalului (LIN) au fost monitorizați în ceea ce privește recuperarea numărului de limfocite la LIN (vezi pct. 5.1).

#### *Infecții, inclusiv LMP și infecții oportuniste*

Cu dimetil fumarat au fost raportate cazuri de infecții cu virusul John Cunningham (JCV) care cauzează leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) (vezi pct. 4.4). LMP poate fi letală sau poate cauza dizabilități severe. Într-unul dintre studiile clinice, un pacient care a luat dimetil fumarat a dezvoltat LMP în contextul limfopeniei severe prelungite (număr de limfocite predominant  $<0,5 \times 10^9/l$  timp de 3,5 ani), cu un rezultat fatal. După punerea pe piață, LMP a apărut și în prezența limfopeniei moderate și ușoare ( $>0,5 \times 10^9/l$  până la  $<LIN$ , așa cum este definită de intervalul de referință al laboratorului local).

În mai multe cazuri de LMP cu determinarea subseturilor de celule T la momentul diagnosticării LMP, numărul de celule T CD8+ a fost găsit scăzut la  $<0,1 \times 10^9/l$ , în timp ce reducerile numărului de celule T CD4+ au fost variabile (de la  $<0,05$  la  $0,5 \times 10^9/l$ ) și corelat mai mult cu severitatea generală a limfopeniei (de la  $<0,5 \times 10^9/l$  la  $<LNI$ ). În consecință, raportul CD4+/CD8+ a fost crescut la acești pacienți.

Limfopenia moderată până la severă prelungită pare să crească riscul de LMP cu dimetil fumarat și cu diroximel fumarat; cu toate acestea, LMP a apărut și la pacienții tratați cu dimetil fumarat cu limfopenie ușoară. În plus, majoritatea cazurilor de LMP în după punerea pe piață au apărut la pacienți  $>50$  de ani.

Au fost raportate infecții cu herpes zoster la utilizarea dimetil fumaratului. Într-o extensie a unui studiu, pe termen lung, în care 1736 de pacienți cu scleroză multiplă au fost tratați cu dimetil fumarat, 5% au prezentat unul sau mai multe evenimente de herpes zoster, majoritatea fiind de gravitate redusă până la moderată. Majoritatea pacienților, inclusiv cei care au prezentat o infecție gravă cu herpes zoster au avut un număr de limfocite peste limita inferioară a valorilor normale. La majoritatea pacienților cu un număr de limfocite sub LNI, limfopenia a fost evaluată ca fiind moderată sau severă. După punerea pe piață, majoritatea cazurilor de infecție cu herpes zoster nu au fost grave și au fost rezolvate cu tratament. Sunt disponibile date limitate despre numărul absolut de limfocite (NAL) la pacienți cu infecție cu herpes zoster după punerea pe piață. Cu toate acestea, atunci când a fost raportat, majoritatea pacienților au prezentat limfopenie moderată (de la  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  până la  $<0,8 \times 10^9/l$ ) sau severă (de la  $<0,5 \times 10^9/l$  până la  $0,2 \times 10^9/l$ ) (vezi pct. 4.4).

#### *Valori anormale ale testelor de laborator*

În studiile pentru dimetil fumarat controlate față de placebo, incidența detectării cetonei în urină (1+ sau mai mare) a fost mai mare la pacienții tratați cu dimetil fumarat (45%) decât la cei tratați cu placebo (10%). Nu au fost observate consecințe clinice nedorite în cadrul studiilor clinice.

Valorile 1,25-dihidroxitamini D au scăzut la pacienții tratați cu dimetil fumarat față de cei tratați cu placebo (valoarea mediană a procentului de scădere de la momentul inițial la 2 ani a fost de 25% față de 15%, respectiv), iar valorile nivelurile hormonului paratiroidian (PTH) au crescut la pacienții tratați cu dimetil fumarat față de cei tratați cu placebo (valoarea mediană a procentului de creștere de la momentul inițial la 2 ani a fost de 29% față de 15%, respectiv). Valorile medii pentru ambii parametri au rămas în limite normale.

A fost observată o creștere tranzitorie a numărului mediu de eozinofile în primele 2 luni de tratament cu dimetil fumarat.

## Copii și adolescenți

Siguranța utilizării Vumerity la copii și adolescenți nu a fost încă stabilită.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

În cazurile raportate de supradoză, simptomele descrise în aceste cazuri au fost concordante cu profilul de reacții adverse cunoscut al produsului. Nu se cunosc intervenții terapeutice care ar putea accelera eliminarea diroximel fumaratului, nici nu există un antidot cunoscut. În caz de supradozaj, se recomandă să fie inițiat tratament simptomatic de susținere după cum este clinic indicat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, alte imunosupresoare. codul ATC: L04AX09

#### Mecanism de acțiune

Mecanismul prin care diroximel fumarat exercită efecte terapeutice în SM nu este pe deplin înțeles. Diroximel fumaratul acționează prin metabolitul activ principal, monometil fumaratul. Studiile preclinice indică faptul că răspunsurile farmacodinamice ale monometil fumaratului par să fie mediate, cel puțin parțial, prin activarea căii transcripționale a factorului de tip nuclear 2 (derivat eritroidal 2) (Nrf2). S-a constatat că dimetil fumarat este un regulator în sens crescător al genelor antioxidante Nrf2-dependente la pacienți.

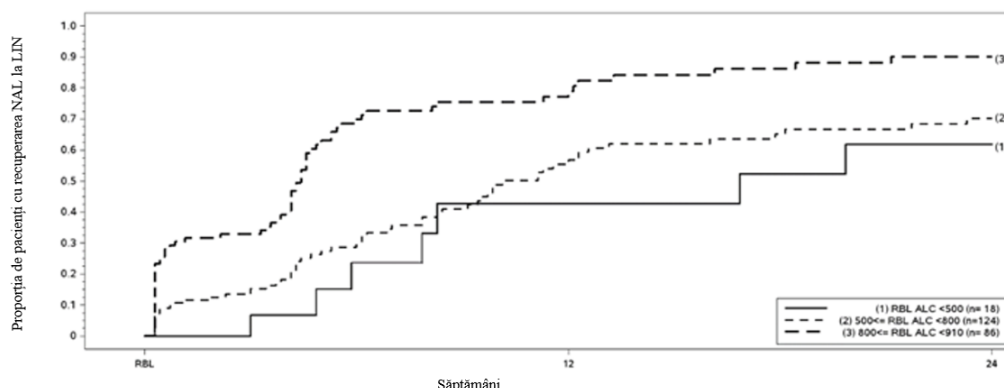
#### Efecte farmacodinamice

##### *Efecte asupra sistemului imunitar*

În cadrul studiilor clinice, dimetil fumarat a demonstrat proprietăți anti-inflamatorii și imunomodulatoare. Dimetil fumarat și monometil fumarat, principalul metabolit al diroximel fumarat și al dimetil fumarat, au redus semnificativ activarea celulelor imune și eliberarea consecutivă a citokinelor pro-inflamatorii, ca răspuns la stimuli inflamatori a afectat fenotipul limfocitar printr-o diminuare a profilului pro-inflamator al citokinelor (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>17) și a favorizat producerea factorului anti-inflamator (T<sub>H</sub>2). În studiile de fază 3 efectuate la pacienți cu SM (DEFINE, CONFIRM și ENDORSE), sub tratament cu dimetil fumarat, valoarea medie a numărului de limfocite a scăzut în primul an, în medie, cu aproximativ 30% față de valoarea de la momentul inițial, ulterior stabilizându-se. În aceste studii, pacienții care au întrerupt tratamentul cu Tecfidera cu un număr de limfocite sub limita inferioară a normalului (LIN, 910 celule/mm<sup>3</sup>) au fost monitorizați în ceea ce privește recuperarea numărului de limfocite la LIN.

Figura 1 arată proporția de pacienți estimați a atinge LIN pe baza metodei Kaplan-Meier fără limfopenie severă prelungită. Valoarea de bază de recuperare (VBR) a fost definită drept ultima valoare NAL în timpul tratamentului înainte de întreruperea tratamentului cu Tecfidera. Proporția estimată de pacienți care se recuperează la LIN (NAL  $\geq 0,9 \times 10^9/l$ ) în săptămâna 12 și 24 cu limfopenie ușoară, moderată sau severă la VBR este prezentată în Tabelul 2, Tabelul 3 și Tabelul 4 cu intervalele de încredere 95% corespunzătoare. Eroarea standard a estimatorului Kaplan-Meier privind funcția de supraviețuire este calculată folosind formula Greenwood.

**Figura 1: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți cu recuperare la  $\geq 910$  celule/mm<sup>3</sup> LIN față de valoarea de bază de recuperare (VBR)**



Număr de pacienți la risc

VBR: NAL < 500 celule/mm<sup>3</sup> 18

VBR: NAL  $\geq$  500 până la < 800 celule/mm<sup>3</sup> 124

VBR: NAL  $\geq$  800 până la < 910 celule/mm<sup>3</sup> 86

6

33

12

4

17

4

**Tabelul 2: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți care se estimează să atingă LIN, limfopenie ușoară la valoarea de bază de recuperare (VBR), excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită**

| Numărul de pacienți cu limfopenie ușoară aflați la risc | Momentul inițial<br>N=86 | Săptămâna 12<br>N=12 | Săptămâna 24<br>N=4  |
|---|--------------------------|----------------------|----------------------|
| Proporția care atinge LIN (Î 95%)                       |                          | 0,81<br>(0,71, 0,89) | 0,90<br>(0,81, 0,96) |

<sup>a</sup> Pacienții cu NAL < 910 și  $\geq$  800 celule/mm<sup>3</sup> la VBR, excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită.

**Tabelul 3: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți care se estimează să atingă LIN, limfopenie moderată la valoarea de bază de recuperare (VBR), excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită**

| Numărul de pacienți cu limfopenie moderată aflați la risc | Momentul inițial<br>N=124 | Săptămâna 12<br>N=33 | Săptămâna 24<br>N=17 |
|---|---------------------------|----------------------|----------------------|
| Proporția care atinge LIN (Î 95%)                         |                           | 0,57<br>(0,46, 0,67) | 0,70<br>(0,60, 0,80) |

<sup>a</sup> Pacienții cu NAL < 800 și  $\geq$  500 celule/mm<sup>3</sup> la VBR, excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită.

**Tabelul 4: Metoda Kaplan-Meier; proporția de pacienți care se estimează să atingă LIN, limfopenie severă la valoarea de bază de recuperare (VBR), excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită**

| Numărul de pacienți cu limfopenie severă aflați la risc | Momentul inițial<br>N=18 | Săptămâna 12<br>N=6  | Săptămâna 24<br>N=4  |
|---|--------------------------|----------------------|----------------------|
| Proporția care atinge LIN (Î 95%)                       |                          | 0,43<br>(0,20, 0,75) | 0,62<br>(0,35, 0,88) |

<sup>a</sup> Pacienții cu NAL < 500 celule/mm<sup>3</sup> la VBR, excluzând pacienții cu limfopenie severă prelungită.

## Eficacitate și siguranță clinică

Diroximel fumaratul și dimetil fumaratul sunt metabolizați rapid de esteraze înainte de a ajunge în circulația sistemică, la același metabolit activ, monometil fumarat, după administrarea orală. Comparabilitatea PK a diroximel fumaratului cu dimetil fumarat prin analiza expunerii la monometil fumarat a fost demonstrată (vezi pct. 5.2) și se presupune că profilurile de eficiență vor fi similare.

### *Studii clinice cu dimetil fumarat*

Au fost efectuate două studii randomizate, controlate față de placebo, desfășurate în regim dublu-orb, cu durată de 2 ani, (DEFINE, cu 1234 subiecți și CONFIRM, cu 1417 subiecți), la subiecți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR). Pacienții cu forme progresive de SM nu au fost incluși în aceste studii.

Eficacitatea (vezi tabelul de mai jos) și siguranța au fost demonstrate la pacienți având scoruri cuprinse între 0 și 5 (inclusiv) pe Scala Extinsă a Stării de Incapacitate (Expanded Disability Status Scale, EDSS), care au suferit cel puțin 1 recădere în anul dinaintea momentului randomizării sau în intervalul de 6 săptămâni înainte de randomizare au fost supuși unei examinări cerebrale prin imagistică cu rezonanță magnetică (IRM) ce a indicat prezența a cel puțin a unei leziuni cu acumulare de gadoliniu (Gd+). Studiul CONFIRM a conținut un comparator de referință, reprezentat de glatiramer acetat, utilizat în regim orb pentru evaluator (adică, medicul din studiu/investigatorul care evaluează răspunsul la tratamentul de studiu a lucrat în regim orb).

În studiul DEFINE, pacienții au prezentat următoarele valori mediane la momentul inițial: vârsta 39 de ani, durata bolii 7,0 ani, scorul EDSS 2,0. În plus, 16% dintre pacienți au avut un scor EDSS >3,5, 28% au avut  $\geq 2$  recăderi în anul precedent și 42% au primit anterior alte tratamente aprobate pentru SM. În cohorta IRM, 36% dintre pacienții care au fost înrolați în studiu au prezentat leziuni Gd+ la momentul inițial (numărul mediu de leziuni Gd+ 1,4).

În studiul CONFIRM, pacienții au prezentat următoarele valori mediane la momentul inițial: vârsta 37 de ani, durata bolii 6,0 ani, scorul EDSS 2,5. În plus, 17% dintre pacienți au avut un scor EDSS >3,5, 32% au avut  $\geq 2$  recăderi în anul precedent și 30% au primit anterior alte tratamente aprobate pentru SM. În cohorta IRM, 45% dintre pacienții care au fost înrolați în studiu au prezentat leziuni Gd+ la momentul inițial (numărul mediu de leziuni Gd+ 2,4).

Comparativ cu placebo, pacienții tratați cu dimetil fumarat au prezentat o reducere semnificativă clinic și statistic în ceea ce privește obiectivul final principal de evaluare al studiului DEFINE, și anume proporția pacienților cu recădere la 2 ani; și obiectivul final principal de evaluare al studiului CONFIRM, și anume rata anualizată a recăderilor (RAR) la 2 ani.

RAR pentru glatiramer acetat și placebo a fost de 0,286 și 0,401 respectiv în studiul CONFIRM, corespunzând unei reduceri de 29% ( $p=0,013$ ).

|   | DEFINE  |  | CONFIRM |   |                   |
|---|---------|--|---------|---|-------------------|
|   | Placebo | dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi | 240 mg  | de două ori pe zi Placebo dimetil fumarat | Glatiramer acetat |
| <b>Obiective finale de evaluare clinică<sup>a</sup></b> |         |  |         |   |                   |
| Nr. pacienți  | 408     | 410                                      | 363     | 359                                       | 350               |
| Rata anualizată a recăderilor                           | 0,364   | 0,172***                                 | 0,401   | 0,224***                                  | 0,286*            |
| Raportul ratelor (ÎI 95%)                               |         | 0,47 (0,37, 0,61)                        |         | 0,56 (0,42, 0,74)                         | 0,71 (0,55, 0,93) |

|   | DEFINE     |  | CONFIRM     |   |                   |
|---|------------|--|-------------|---|-------------------|
|   | Placebo    | dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi | 240 mg      | de două ori pe zi Placebo dimetil fumarat | Glatiramer acetat |
| Proporția subiecților cu recăderi   | 0,461      | 0,270***                                 | 0,410       | 0,291**                                   | 0,321**           |
| Raportul de risc (Î 95%)  |            | 0,51 (0,40, 0,66)                        |             | 0,66 (0,51, 0,86)                         | 0,71 (0,55, 0,92) |
| Proporția subiecților cu progresie confirmată a afecțiunii pe 12 săptămâni                | 0,271      | 0,164**                                  | 0,169       | 0,078#                                    | 0,156#            |
| Raportul de risc (Î 95%)  |            | 0,62 (0,44, 0,87)                        |             | 0,79 (0,52, 1,19)                         | 0,93 (0,63, 1,37) |
| Proporția subiecților cu progresie confirmată a afecțiunii pe 24 săptămâni                | 0,169      | 0,128#                                   | 0,125       | 0,078#                                    | 0,108#            |
| Raportul de risc (Î 95%)  |            | 0,77 (0,52, 1,14)                        |             | 0,62 (0,37, 1,03)                         | 0,87 (0,55, 1,38) |
| <b>Obiective finale de evaluare prin IRM<sup>b</sup></b>                                  |            |  |             |   |                   |
| Nr. pacienți  | 165        | 152                                      | 144         | 147                                       | 161               |
| Numărul mediu (median) al leziunilor T2 noi sau nou intrate în proces de mărire, la 2 ani | 16,5 (7,0) | 3,2 (1,0)**                              | 19,9 (11,0) | 5,7 (2,0)***                              | 9,6 (3,0)***      |
| Raportul mediei leziunilor (Î 95%)  |            | 0,15 (0,10, 0,23)                        |             | 0,29 (0,21, 0,41)                         | 0,46 (0,33, 0,63) |
| Numărul mediu (median) al leziunilor Gd la 2 ani  | 1,8 (0)    | 0,1 (0)***                               | 2,0 (0,0)   | 0,5 (0,0)***                              | 0,7 (0,0)**       |
| Raportul șanselor (Î 95%)   |            | 0,10 (0,05, 0,22)                        |             | 0,26 (0,15, 0,46)                         | 0,39 (0,24, 0,65) |
| Numărul mediu (median) al leziunilor T1 noi hipointense, la 2 ani                         | 5,7 (2,0)  | 2,0 (1,0)**                              | 8,1 (4,0)   | 3,8 (1,0)**                               | 4,5 (2,0)**       |
| Raportul mediei leziunilor (Î 95%)  |            | 0,28 (0,20, 0,39)                        |             | 0,43 (0,30, 0,61)                         | 0,59 (0,42, 0,82) |

<sup>a</sup>Toate analizele obiectivelor clinice au fost de tipul intenție de tratament; <sup>b</sup>analiza IRM a utilizat cohorta IRM

\*valoarea p <0,05; \*\*valoarea p <0,01; \*\*\*valoarea p <0,0001; #nu este semnificativ statistic

O extensie de studiu în regim deschis, de 8 ani, necontrolat (ENDORSE) desfășurat pentru 1.735 de pacienți cu SMRR eligibili din studiile pivotale (DEFINE și CONFIRM). Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea siguranței pe termen lung a dimetil fumaratului la pacienții cu SMRR. Din cei 1736 de pacienți, aproximativ jumătate (909, 52%) au fost tratați timp de 6 ani sau mai mult. 501 pacienți au fost tratați în continuu cu dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi în cadrul celor 3 studii și 249 care au fost tratați înainte cu placebo în studiile DEFINE și CONFIRM au primit tratamentul cu 240 mg de două ori pe zi în cadrul studiului ENDORSE. Pacienții care au primit tratamentul de două ori pe zi au fost tratați timp de până la 12 ani.

În timpul studiului ENDORSE, peste jumătate dintre toți pacienții tratați cu dimetil fumarat 240 mg de două ori pe zi nu au suferit recăderi. Pentru pacienții tratați în continuu de două ori pe zi pe parcursul tuturor celor 3 studii, valoarea RAR ajustată a fost de 0,187 (Î 95%: 0,156, 0,224) în studiile DEFINE și CONFIRM și 0,141 (Î 95%: 0,119, 0,167) în studiul ENDORSE. Pentru pacienții tratați anterior cu placebo, valoarea RAR ajustată a scăzut de la 0,330 (Î 95%: 0,266, 0,408) în studiile DEFINE și



CONFIRM la 0,149 (Î 95%: 0,116, 0,190) în studiul ENDORSE.

În studiul ENDORSE, majoritatea pacienților (>75%) nu au confirmat progresia afecțiunii (măsurată ca progresie a afecțiunii susținută timp de 6 luni). Rezultatele colectate din cele trei studii au demonstrat că pacienții tratați cu dimetil fumarat aveau rate reduse și consistente ale progresiei afecțiunii confirmate cu o creștere ușoară a scorurilor EDSS în cadrul studiului ENDORSE. Evaluările IRM (până în anul 6), care au inclus 752 de pacienți care au fost incluși anterior în cohorta IRM a studiilor DEFINE și CONFIRM a indicat faptul că majoritatea pacienților (aproximativ 90%) nu aveau leziuni care să agraveze Gd. Pe parcursul a 6 ani, numărul mediu anual ajustat al leziunilor T2 sau T1 noi sau nou intrate în proces de mărire a rămas redus.

Eficacitatea la pacienții cu nivel înalt de activitate a bolii:

În studiile DEFINE și CONFIRM fost observat un efect consistent al tratamentului asupra recăderilor într-un subgrup de pacienți cu nivel înalt de activitate a bolii, în timp ce efectul asupra perioadei de progresie susținută a dizabilității la 3 luni nu a fost stabilit cu exactitate. Datorită design-ului studiilor, nivelul înalt de activitate a bolii a fost definit după cum urmează:

- Pacienți cu 2 sau mai multe recăderi într-un an și cu una sau mai multe leziuni cu acumulare de Gd pe IRM cerebrală (n=42 în DEFINE; n=51 în CONFIRM) sau,
- Pacienți care nu au răspuns la o cură completă și adecvată (cel puțin un an de tratament) cu beta-interferon, având cel puțin 1 recădere sub tratament în anul anterior și cel puțin 9 leziuni T2-hiperintense pe IRM craniană sau cel puțin 1 leziune cu acumulare de Gd, sau pacienți care au avut o rată nemodificată sau crescută a recăderilor în anul anterior, comparativ cu cei 2 ani precedenți (n=177 în DEFINE; n=141 în CONFIRM).

#### *Studii clinice cu Vumerity*

Toleranța gastrointestinală a diroximel fumaratului a fost evaluată într-un studiu randomizat, multicentric, de fază 3 (EVOLVE-MS-2) cu 504 pacienți adulți cu SMRR. Studiul a inclus o perioadă de tratament în regim dublu orb, de 5 săptămâni, cu două brațe de tratament. Pacienții treceau printr-o perioadă de titrare de 1 săptămână și erau randomizați (1:1) pentru a primi diroximel fumarat 462 mgde două ori pe zi (n=253) sau dimetil fumarat 240 mgde două ori pe zi (n=251). Pacienții au prezentat următoarele valori mediane la momentul inițial: vârsta 44 de ani, durata bolii 6,0 ani, scorul EDSS 2,5. În cadrul acestui studiu, tolerabilitatea gastro-intestinală a fost investigată utilizând Scala de evaluare a simptomelor gastro-intestinale individuale și a impactului (IGISIS), care a evaluat incidența, intensitatea, debutul, durata și impactul funcțional a cinci simptome gastro-intestinale individuale: greață, vărsături, durere în etajul abdominal superior, durere în etajul abdominal inferior și diaree.

Reacțiile adverse gastrointestinale generale au fost observate la 34,8% dintre pacienții tratați cu diroximel fumarat și respectiv 49,0% dintre pacienții tratați cu dimetil fumarat. Întreruperile tratamentului au fost de 1,6% și 6,0% în total pentru diroximel fumarat și respectiv dimetil fumarat. Întreruperile din motive de toleranță gastro-intestinală au fost de 0,8% și 4,8% pentru diroximel fumarat și respectiv dimetil fumarat. Reacțiile adverse gastrointestinale apărute după tratament  $\geq 5\%$  pentru diroximel fumarat și respectiv dimetil fumarat au fost diaree (15,4% și 22,3%), greață (14,6% și 20,7%), durere în etajul abdominal superior (6,7% și 15,5%), durere abdominală (6,3% și 9,6%), durere în etajul abdominal inferior (5,9% și 6,8%) și vărsături (3,6% și 8,8%).

#### Copii și adolescenți

Eficacitatea utilizării Vumerity la copii și adolescenți nu a fost încă stabilită.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Vumerity la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul SM (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Diroximel fumarat administrat oral suferă un proces de hidroliză presistemică rapidă sub acțiunea esterazelor și este convertit în principal la metabolitul activ, monometil fumarat, și la metabolitul principal inactiv HES. Diroximel fumarat nu este cuantificabil în plasmă în urma administrării orale. Prin urmare, toate analizele farmacocinetice legate de diroximel fumarat au fost efectuate folosind concentrațiile plasmatiche ale monometil fumarat. Datele farmacocinetice au fost obținute din 10 studii clinice cu voluntari sănătoși, 2 studii cu pacienți SM și analizele PK ale populației. Evaluarea farmacocinetică a demonstrat faptul că expunerea la monometil fumarat după administrarea orală a diroximel fumarat 462 mg și dimetil fumarat 240 mg la adulți este bioechivalentă; prin urmare, se presupune că diroximel fumaratul va oferi aceeași eficiență generală și același profil de siguranță ca dimetil fumarat.

### Absorbție

Valoarea mediană  $T_{max}$  pentru monometil fumarat este de 2,5 - 3 ore. Global, valorile  $C_{max}$  și ASC au crescut în mod aproximativ proporțional cu doza în intervalul de doze studiat (între 49 mg și 980 mg). După administrarea de diroximel fumarat 462 mg de două ori pe zi la pacienții cu SM din EVOLVE-MS-1, valoarea medie  $C_{max}$  pentru monometil fumarat a fost de 2,11 mg/l. Valoarea medie  $ASC_{last}$  după doza de dimineață a fost de 4,15 mg.h/l. Valoarea zilnică stabilă ASC ( $ASC_{ss}$ ) pentru monometil fumarat a fost estimată la 8,32 mg.h/l la pacienții cu SM.

Coadministrarea de diroximel fumarat cu o masă bogată în grăsimi și calorii nu afectează valoarea ASC pentru monometil fumarat, dar cauzează o reducere de aproximativ 44% a valorii  $C_{max}$  comparativ cu administrarea fără alimente. Valoarea  $C_{max}$  pentru monometil fumarat administrat în cadrul unei mese cu conținut în grăsimi redus și mediu a fost redusă cu aproximativ 12% și 25%.

Alimentele nu au un efect clinic semnificativ asupra expunerii la monometil fumarat. Prin urmare, Vumerity poate fi administrat împreună cu alimente (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### Distribuție

Volumul de distribuție ( $V_d$ ) aparent pentru monometil fumarat este între 72 l și 83 l la subiecții sănătoși după administrarea de diroximel fumarat. Legarea de proteinele plasmatiche la om, pentru monometil fumarat a fost mai mică de 25% și nu a depins de concentrație.

### Metabolizare

La om, diroximel fumarat este metabolizat în mod extensiv sub acțiunea esterazelor, care sunt ubiquitare în tractul gastrointestinal, sânge și țesuturi, înainte de a ajunge în circulația sistemică. Metabolizarea cu esteraze al diroximel fumarat produce predominant atât monometil fumarat, metabolitul activ, cât și HES, un metabolit inactiv.

Metabolizarea ulterioară a monometil fumarat are loc prin ciclul acidului tricarboxilic (TCA), fără implicarea sistemului citocromului P450 (CYP). Acidul fumaric și citric și glucoza sunt metaboliții rezultați din monometil fumarat în plasmă.

### Eliminare

Monometil fumarat este eliminat în principal ca dioxid de carbon în aerul expirat, cu urme ne semnificative descoperite în urină. Timpul de înjumătățire terminal ( $t_{1/2}$ ) pentru monometil fumarat este de aproximativ 1 oră și nu a apărut nicio acumulare în expunerile de plasmă la monometil fumarat după mai multe doze de diroximel fumarat. Într-un studiu cu dimetil fumarat, s-a determinat că  $CO_2$  expirat reprezintă principala cale de eliminare a fumaratului de dimetil, fiind responsabilă pentru

aproximativ 60% din doză. Calea renală și fecală reprezintă căi secundare de eliminare, fiind responsabile pentru 15,5%, respectiv 0,9% din doză.

HES este eliminat din plasmă cu un  $t_{1/2}$  de 10,7 ore și 14,8 ore. HES este eliminat în principal prin urină.

### Liniaritate

Expunerea la monometil fumarat crește într-un mod aproximativ proporțional cu doza, în condițiile administrării de doze unice și multiple în intervalul de dozare studiat, dintre 49 mg și 980 mg.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Greutatea corporală este principala covariantă a expunerii la monometil fumarat care crește valorile  $C_{max}$  și ASC la participanții cu o greutate corporală mai scăzută după administrarea de diroximel fumarat. Nu a fost observat niciun efect asupra parametrilor de siguranță și eficacitate evaluați în cadrul studiilor clinice. Prin urmare, nu este necesară nicio reglare a dozei în funcție de greutatea corporală.

Sexul și vârsta nu au avut un impact clinic semnificativ asupra valorilor  $C_{max}$  și ASC pentru dimetil fumarat. Aspectele de farmacocinetică la pacienții cu vârsta peste 65 de ani inclusiv nu au fost studiate.

### *Copii și adolescenți*

Profilul farmacocinetic pentru monometil fumarat după administrarea de diroximel fumarat nu a fost studiat. Parametrii farmacocinetici pentru monometil fumarat după administrarea de diroximel fumarat se corelează cu greutatea corporală. Prin urmare, se presupune că aceeași doză cauzează o expunere mai mare la pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală mai mică față de adulți. Profilul farmacocinetic al dimetil fumarat administrat în doză de 240 mg de două ori pe zi a fost evaluat în cadrul unui studiu necontrolat, deschis, de mici dimensiuni, efectuat la pacienți cu SMRR și vârste cuprinse între 13 și 17 ani (n=21). Farmacocinetica pentru dimetil fumarat la acești pacienți adolescenți a fost similară cu cea observată anterior la pacienții adulți.

### *Rasă și etnie*

Rasa și etnia nu au niciun efect asupra profilului farmacocinetic al monometil fumarat sau HES după administrarea diroximel fumarat.

### *Insuficiență renală*

Într-un studiu de investigare a efectului insuficienței renale asupra profilului farmacocinetic al diroximel fumaratului, participanții cu insuficiență renală ușoară (eGFR 60-89 ml/minut/1,73cm<sup>3</sup>), moderată (eGFR 30-59 ml/min/1,73cm<sup>3</sup>) sau gravă (eGFR <30 ml/minut/1,73cm<sup>3</sup>) nu au prezentat schimbări relevante clinic ale expunerii MMF. Cu toate acestea, expunerea la HES a crescut de 1,3, 1,8 și 2,7 ori în cazul insuficienței renale ușoare, moderate și grave (vezi pct. 4.8). Nu există date disponibile pentru utilizarea pe termen lung a diroximel fumaratului la pacienți cu insuficiență renală moderată sau gravă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### *Insuficiență hepatică*

Întrucât diroximel fumarat și monometil fumarat sunt metabolizați de către esteraze, fără implicarea sistemului CYP450, nu a fost realizată o evaluare a aspectelor farmacocinetice la persoanele cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Toxicologie

Toxicitatea renală la șobolan și maimuță a inclus degenerare tubulară/necroză cu regenerare, hipertrofie tubulară și/sau fibroză interstițială, creșterea greutatei rinichilor și schimbări ale parametrilor de patologie clinică (volumul urinei, gravitate specifică și biomarkeri ai leziunilor renale). În studiile toxicologice cronice au fost descoperite reacții renale adverse în cazul expunerii la monometil fumarat egală cu ASC la doza umană maximă recomandată (DUMR) de diroximel fumarat.

Toxicitatea gastrointestinală la șoarece și șobolan a constat în hiperplazie mucozală și hiperkeratoză în stomacul non-glandular (prestomac) și duoden. În studiile de toxicitate la maimuțe, toleranța gastrointestinală slabă a fost caracterizată prin emeză/vărsături dependente de doză, iritarea stomacului, hemoragii și inflamare, precum și diaree. Aceste descoperiri au apărut după expunerea la monometil fumarat cu valoare cel puțin dublă de ASC la DUMR de diroximel fumarat.

Inflamarea cardiacă și necroza au fost observate la trei șobolani masculi în studiul de toxicitate de 91 zile după expunerea la monometil fumarat cu valoare de 4 ori mai mare a ASC la DUMR de diroximel fumarat. Aceste descoperiri cardiace au fost de asemenea detectate în alte studii de toxicitate la șobolani, inclusiv la animale netratate din grupul martor, dar nu la maimuță. Prin urmare, aceste inflamări cardiace reprezintă probabil exacerbarea leziunilor de fond frecvente la șobolan, fără relevanță la om.

Displazia fizică parțial reversibilă a femurului proximal și distal și a tibiei proximale a fost observată la maimuțe în studiul de toxicitate de 91 de zile după expunerea la monometil fumarat cu valoare de 15 ori mai mare a ASC la DUMR de diroximel fumarat. Toxicitatea osoasă poate fi asociată cu vârsta înainte de pubertate a maimuțelor, deoarece și dezvoltarea osoasă a fost afectată la șobolani tineri (vezi mai jos), dar nu și la doze reduse în studiul cronic pe maimuțe sau șobolani adulți maturi. Descoperirile osoase prezintă o relevanță limitată la pacienții adulți la doza terapeutică.

A fost observată o toxicitate testiculară constând în degenerare epitelială germinală minimă, incidență crescută a spermatidelor gigante, o scădere ușoară a spermatidelor în epiteliul tubular și o scădere a greutatei testiculelor la șoarecii *rasH2* sălbatici crescuți la un loc. Aceste descoperiri au apărut în cazul expunerii la monometil fumarat cu expuneri de 15 ori mai mari decât ASC la DUMR de diroximel fumarat, indicând o relevanță limitată la om la doza terapeutică.

#### Genotoxicitate

Studiile *in vitro* și *in vivo* cu diroximel fumarat nu au oferit dovezi pentru un potențial genotoxic relevant clinic.

#### Carcinogeneză

Diroximel fumarat a fost testat într-o bioanaliză transgenică asupra șoarecilor *rasH2* transgenici și o bioanaliză de 2 ani la șobolani. Diroximel fumarat nu a fost carcinogenic la șoarecii transgenici și la femelele de șobolani, dar a crescut incidența adenoamelor celulare Leydig testiculare la 150 mg/kg/zi la șobolani masculi (expunerea la monometil fumarat a fost de aproximativ 2 ori mai mare decât ASC la DUMR). Nu se cunoaște relevanța acestor observații din punct de vedere al riscurilor pentru om.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Diroximel fumarat nu a afectat fertilitatea masculilor sau a femelelor de șobolani după expunerea la monometil fumarat cu valoare de 7 ori mai mare decât ASC la DUMR de diroximel fumarat.

La șobolani cărora li s-a administrat diroximel fumarat pe cale orală în timpul perioadei de organogeneză la doze de 40, 100 și 400 mg/kg/zi, au fost observate greutate corporală fetale scăzute și variații ale osificării scheletice la doze materne toxice cu diroximel fumarat de 400 mg/kg/zi.

Expunerea la valorile la care nu s-au observat efecte adverse (NOAEL) a fost de aproximativ 2 ori mai mare decât ASC pentru monometil fumarat la DUMR de diroximel fumarat.

La iepurii cărora li s-a administrat diroximel fumarat pe cale orală pe parcursul organogenezei la doze de 50, 150 și 350 mg/kg/zi, au fost observate creșteri ale variațiilor scheletice (anomalii ale centrelor vertebrale, sternmenbră[e] sever malaliniată[e] și anomalie vertebrală cu anomalie costală asociată) la doze de  $\geq 150$  mg/kg/zi. La doze de 350 mg/kg/zi au apărut de asemenea creșteri ale variațiilor scheletice, avorturi, pierderi mai mari post implantare și scăderi corespunzătoare ale viabilității fetale, posibil asociate cu toxicitatea maternă. Expunerea la valorile la care nu s-au observat efecte adverse (NOAEL) a fost de aproximativ 2 ori mai mare decât ASC pentru monometil fumarat la DUMR de diroximel fumarat. Relevanța malformațiilor scheletice pentru om este în prezent necunoscută.

În cadrul unui studiu asupra dezvoltării pre și postnatale la șobolani gestați la care s-a administrat diroximel fumarat cu doze orale de 40, 100 sau 400 mg/kg/zi în timpul gestației până la momentul nașterii și în timpul alăptării au fost observate reducerea greutateii corporale maternel/creșterii în greutate maternel și a consumului alimentar asociat, cu reducerea greutateilor puilor la naștere și a greutateii corporale/creșterilor în greutate la pui. Expunerea la valorile la care nu s-au observat efecte adverse (NOAEL) a fost de aproximativ 3 ori mai mare decât ASC pentru monometil fumarat la DUMR de diroximel fumarat.

### Toxicitatea la animale tinere

Într-un studiu privind toxicitatea la șobolani tineri, diroximel fumaratul a fost administrat pe cale orală din ziua postnatală (ZPN) 25 până în ZPN 63, echivalent cu vârsta de aproximativ 2-3 ani până la pubertate la om. În plus față de toxicități asupra organelor țintă și a stomacului non-glandular, au fost observate efecte adverse asupra oaselor, inclusiv scăderea dimensiunii, a masei și a densității femurului și modificări ale geometriei oaselor. Este posibilă o relație între efectele osoase și greutatea corporală scăzută, dar implicarea unui efect direct nu poate fi exclusă. Expunerea la NOAEL a fost de aproximativ 1,4 ori mai mare decât ASC pentru monometil fumarat la DUMR de diroximel fumarat. Descoperirile osoase prezintă relevanță limitată la pacienții adulți. Relevanța la copii și adolescenți este necunoscută.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) de tip A  
Crospovidonă de tip A  
Celuloză microcristalină  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Trietil citrat  
Talc  
Stearat de magneziu

#### Învelișul capsulei

Hipermeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Clorură de potasiu  
Caragenan

Textul inscripționat pe capsulă (cerneală neagră)

Shellac  
Hidroxid de potasiu  
Oxid negru de fier (E172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon HDPE cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă și desicant cu gel de siliciu.

Mărime de ambalaj:

Ambalaje cu 120 (1 flacon) sau 360 (3 flacoane) de capsule gastrorezistente.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1585/001

EU/1/21/1585/002

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 15 noiembrie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Alkermes Pharma Ireland Limited  
Monksland  
Athlone  
Westmeath  
Irlanda  
N37 EA09

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vumerity 231 mgcapsule gastrorezistente  
diroximel fumarat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține dimetil fumarat 120 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

120 capsule gastrorezistente  
360 capsule gastrorezistente (3x120)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Nu le zdrobiți și nu le mestecați.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Nu înghițiți desicantul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.  
A se păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1585/001 120 capsule gastrorezistente  
EU/1/21/1585/002 360 capsule gastrorezistente

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Vumerity

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETĂ FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vumerity 231 mgcapsule gastrorezistente  
diroximel fumarat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține 231 mgde diroximel fumarat.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

120 capsule gastrorezistente

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Nu le zdrobiți și nu le mestecați.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Nu înghițiți desicantul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.  
A se păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1585/001 120 capsule gastrorezistente  
EU/1/21/1585/002 360 capsule gastrorezistente

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## **B. PROSPECTUL**



## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Vumerity 231 mg capsule gastrorezistente** diroximel fumarat

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Vumerity și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vumerity
3. Cum să luați Vumerity
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vumerity
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Vumerity și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Vumerity**

Vumerity conține substanța activă diroximel fumarat.

##### **Pentru ce se utilizează Vumerity**

Vumerity se utilizează pentru tratarea sclerozei multiple (SM) de tip recurent-remisiv la pacienții adulți.

SM este o afecțiune pe termen lung, în care sistemul imunitar (sistemul de apărare natural al organismului) funcționează defectuos și atacă părți ale sistemului nervos central (creierul, măduva spinării și nervul optic, situat la nivelul ochiului), cauzând inflamare care lezează nervii și stratul care îi acoperă și îi izolează. SM recurent-remisivă se caracterizează prin atacuri repetate (recăderi) la nivelul sistemului nervos central. Simptomele variază de la un pacient la altul dar includ, de obicei, dificultăți de mers, pierderea echilibrului și tulburări de vedere (de exemplu vedere neclară sau vedere dublă). Aceste simptome pot dispărea complet la încheierea episodului de recădere, dar unele probleme pot persista.

##### **Cum acționează Vumerity**

Se consideră că medicamentul acționează prin intensificarea acțiunii unei proteine numită „Nrf2”, care reglează anumite gene care produc „antioxidanți”, implicați în protejarea celulelor de deteriorări. Aceasta ajută la controlarea activității sistemului imunitar și reducerea leziunilor la nivelul creierului și măduvei spinării.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vumerity

### Nu luați Vumerity

- **dacă sunteți alergic la diroximel fumarat, la substanțele înrudite (numite fumarati sau esteri de acid fumaric)** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- **dacă sunteți suspectat că suferiți de o infecție cerebrală rară numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) sau dacă LMP a fost confirmată.**

### Atenționări și precauții

Vumerity vă poate afecta **numărul celulelor albe sanguine, rinichii și ficatul**. Înainte de a începe să luați Vumerity, medicul dumneavoastră vă va face teste de sânge pentru a determina numărul de celule albe sanguine și va verifica dacă rinichii și ficatul funcționează corect. Medicul dumneavoastră vă va face aceste teste în mod periodic pe durata tratamentului. Dacă numărul celulelor albe sanguine scade în timpul tratamentului, este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare analize suplimentare sau oprirea tratamentului.

Dacă credeți că SM dumneavoastră se înrăutățește (de exemplu, slăbiciune sau modificări ale vederii) sau dacă observați orice simptome noi, discutați imediat cu medicul dumneavoastră, deoarece acestea pot fi simptomele unei infecții cerebrale rare numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). LMP este o afecțiune gravă care poate duce la dizabilități severe sau deces. Citiți informațiile despre „LMP și numărul mic de limfocite” la pct. 4 din acest prospect.

**Discutați cu medicul dumneavoastră** înainte de a lua Vumerity dacă aveți:

- o **infecție** gravă (de exemplu pneumonie)
- boală severă de **rinichi**
- boală severă de **ficat**
- o boală de **stomac** sau de **intestine**

Hiperemia facială tranzitorie (înroșirea feței și a corpului) este un efect secundar frecvent. Hiperemia facială tranzitorie gravă împreună cu alte simptome poate fi indiciul unei reacții alergice severe și a fost observată la un număr mic de pacienți. Vezi „Reacții alergice severe” de la pct. 4 din acest prospect. Discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă hiperemia facială tranzitorie vă cauzează probleme, deoarece medicul dumneavoastră vă poate prescrie medicamente pentru aceasta.

Vumerity poate cauza o reacție alergică gravă, cunoscută ca reacție de hipersensibilitate. Trebuie să cunoașteți toate semnele și simptomele importante în timp ce luați Vumerity. Citiți informațiile despre „Reacțiile alergice grave” la pct. 4 din acest prospect.

În timpul tratamentului cu Vumerity poate apărea herpes zoster (*zona zoster*). În unele cazuri au apărut complicații grave. **Trebuie să informați medicul dumneavoastră** imediat dacă suspectați că aveți orice simptome de zona zoster. Acestea sunt prezentate la pct. 4 din acest prospect.

A fost raportată o afecțiune renală rară, însă gravă (sindromul Fanconi) pentru un medicament care conține substanțe active înrudite (dimetil fumarat în asociere cu alți esteri ai acidului fumaric). Dacă observați că urinați mai des, vă este mai sete și beți mai mult decât în mod normal sau dacă mușchii dumneavoastră par mai slabi, vă fracturați un os sau, pur și simplu aveți dureri, discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil, pentru a putea fi investigat în continuare.

### Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți, deoarece există o experiență limitată care nu permite să se cunoască cât de sigur și eficace este Vumerity la această grupă de pacienți.

## Vumerity împreună cu alte medicamente

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special:

- medicamente care conțin **esteri de acid fumaric** (fumați)
- **medicamente care afectează sistemul imun al organismului**, inclusiv **chimioterapie, imunosupresanți sau alte medicamente utilizate pentru tratarea SM**
- **medicamente care afectează rinichii, incluzând unele antibiotice** (precum *aminoglicozidele*, utilizate pentru tratarea infecțiilor), „**comprimate pentru eliminarea apei**“ (*diuretice*), **anumite tipuri de medicamente împotriva durerii** (de exemplu ibuprofen și alte medicamente anti-inflamatorii similare și medicamente care se eliberează fără prescripție medicală) și medicamente care conțin **litium**
- Administrarea Vumerity împreună cu anumite tipuri de vaccinuri (*vaccinuri vii*) vă poate cauza declanșarea unei infecții și, prin urmare, acest lucru trebuie evitat. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă trebuie administrate alte tipuri de vaccinuri (*vaccinuri inactivate*).

## Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### Sarcina

Nu utilizați Vumerity când sunteți gravidă decât dacă ați discutat despre acest lucru cu medicul dumneavoastră. Motivul este acela că Vumerity ar putea dăuna copilului dumneavoastră nenăscut. Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă fiabilă.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă diroximel fumarat sau metaboliții acestuia se excretă în laptele matern. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă să întrerupeți alăptarea sau tratamentul cu Vumerity. Aceasta implică compararea beneficiului pe care-l aduce alăptarea pentru copilul dumneavoastră cu beneficiul pe care îl aduce tratamentul pentru dumneavoastră.

## Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se așteaptă ca Vumerity să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## 3. Cum să luați Vumerity

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

### **Doza inițială**

Doza inițială recomandată este de 231 mg (o capsulă) de două ori pe zi. Luați această doză inițială în primele 7 zile, apoi luați doza obișnuită.

### **Doza obișnuită**

Doza de întreținere recomandată este de 462 mg (două capsule) de două ori pe zi.

Vumerity este pentru administrare orală.

Înghițiți fiecare capsulă întreagă, cu puțină apă. Nu zdrobiți, nu mestecați și nu presărați conținutul

capsulei pe alimente întrucât aceasta poate spori unele reacții adverse.

Puteți lua Vumerity cu alimente sau pe stomacul gol. Dacă aveți reacții secundare, precum hiperemia facială tranzitorie sau probleme la stomac, luarea medicamentului cu alimente poate reduce aceste simptome.

#### **Dacă luați mai mult Vumerity decât trebuie**

Dacă ați luat prea multe capsule, **discutați imediat cu medicul dumneavoastră**. Este posibil să aveți reacții adverse similare cu cele descrise la punctul 4 de mai jos.

#### **Dacă uitați să luați Vumerity**

**Nu luați o doză dublă** pentru a compensa doza uitată.

Dacă rămân cel puțin 4 ore până la următoarea doză planificată, puteți să luați doza uitată. În caz contrar, omiteți doza uitată și luați următoarea doză conform programării, la ora normală.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Reacții adverse grave**

##### **LMP și numărul mic de limfocite**

Frecvența LMP nu poate fi estimată din datele disponibile (cu frecvență necunoscută).

Vumerity poate reduce numărul limfocitelor (un tip de celulă albă sanguină). Prezența unui număr redus de limfocite pe durata unei perioade lungi de timp poate crește riscul de infecție, inclusiv riscul unei infecții rare la nivelul creierului numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). LMP poate duce la dizabilități severe sau deces. LMP a apărut după 1 până la 5 ani de tratament cu medicamentul înrudit dimetil fumarat și, prin urmare, medicul dumneavoastră trebuie să monitorizeze în continuare celulele dumneavoastră albe din sânge pe tot parcursul tratamentului și trebuie să rămâneți atent la orice potențiale simptome de LMP, așa cum este descris mai jos. Riscul de LMP poate fi mai mare dacă ați luat anterior un medicament care suprimă sistemul imunitar al organismului dumneavoastră.

Simptomele LMP pot fi similare cu un episod de recădere a sclerozei multiple. Printre simptome se numără apariția sau agravarea stării de slăbiciune pe o parte a corpului, stângăcie în mișcări, modificări de vedere, modificări ale funcției cognitive sau memoriei, o stare de confuzie sau modificări de personalitate ori dificultăți de vorbire și de comunicare cu durata de mai multe zile. Prin urmare, dacă credeți că scleroza dumneavoastră multiplă se înrăutățește sau dacă observați orice simptome noi în timpul tratamentului cu Vumerity, este foarte important să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil. De asemenea, vorbiți cu partenerul dumneavoastră sau cu persoanele de îngrijire și spuneți-le despre tratamentul dumneavoastră. S-ar putea să apară simptome pe care dumneavoastră nu le observați singur.

**→ Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste simptome**

## Reacții alergice severe

Frecvența reacțiilor alergice severe nu poate fi estimată din datele disponibile (cu frecvență necunoscută).

Hiperemia facială tranzitorie este o reacție adversă foarte frecventă. Totuși, dacă hiperemia facială tranzitorie este însoțită de erupții roșiatice pe piele sau urticarie și prezentați oricare dintre următoarele simptome:

- umflare a feței, buzelor, gurii sau limbii (*angioedem*)
- respirație șuierătoare, respirație dificilă sau dificultăți de respirație (*dispnee, hipoxie*)
- amețeală sau pierderea conștienței (*hipotensiune arterială*)

atunci aceasta poate fi o reacție alergică severă (*anafilaxie*).

→ **Încetați să mai luați Vumerity și adresați-vă imediat medicului**

## Alte reacții adverse

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- înroșire a feței sau a corpului, senzație de căldură, fierbințeală, arsură sau mâncărime (*hiperemie*)
- scaune moi (*diaree*)
- senzație de rău (*greață*)
- durere la stomac sau crampe stomacale

Reacții adverse care ar putea să se vadă în rezultatele testelor de sânge sau urină

- substanțele numite cetone, care sunt produse în mod natural în organism, apar foarte des în testele de urină în timpul tratamentului cu Vumerity.
- niveluri scăzute ale celulelor albe sanguine (*limfopenie, leucopenie*). Scăderea numărului de celule albe sanguine poate însemna reducerea capacității organismului dumneavoastră de a lupta cu infecțiile. Dacă aveți o infecție gravă (de exemplu pneumonie), discutați imediat cu medicul dumneavoastră

**Discutați cu medicul dumneavoastră** despre modul cum să gestionați aceste reacții adverse. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza. Nu vă reduceți doza decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- inflamație a țesutului care tapetează intestinul (*gastroenterită*)
- stare de rău (*vărsături*)
- indigestie (*dispepsie*)
- inflamație a țesutului care tapetează stomacul (*gastrită*)
- probleme ale sistemului digestiv (*tulburări gastrointestinale*)
- senzație de arsură
- înroșirea pielii, senzație de căldură
- mâncărimi pe piele (*prurit*)
- erupții trecătoare pe piele
- pete de culoare roșie sau roz pe piele (*eritem*)
- cădere a părului (*alopecie*)

Reacții adverse care ar putea să se vadă în rezultatele testelor de sânge sau urină

- proteine (*albumine*) în urină (*proteinurie*)
- creștere a nivelurilor enzimelor hepatice (*ALT, AST*) în sânge

**Mai puțin frecvente** (pot afecta 1 dintre 100 de persoane)

- reacții alergice (*hipersensibilitate*)
- reducere a numărului de trombocite

**Cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- inflamație hepatică cauzată de medicament și creștere a nivelurilor enzimelor ficatului măsurată prin analize de sânge (*ALT sau AST în asociere cu bilirubina*)
- zona zoster (*herpes zoster*) cu simptome precum apariția de vezicule, senzație de arsură, mâncărime sau durere la nivelul pielii, de obicei pe o parte a zonei superioare a corpului sau a feței, și alte simptome, cum sunt febră și slăbiciune în primele etape ale infecției, urmate de amorțeală, mâncărime sau pete roșii, cu durere severă
- curgerea nasului (*rinoree*)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Vumerity**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Vumerity**

**Substanța activă** este diroximel fumarat.

Fiecare capsulă conține 231 mgde diroximel fumarat.

**Celelalte componente** sunt: ingrediente capsulă: copolimer acrilat acid-etil metacrilic (1:1) de tip A, cros повідonă de tip A, celuloză microcristalină, siliciu coloidal anhidru, trietil citrat, talc, stearat de magneziu; înveliș capsulă: hipromeloză, dioxid de titan (E171), clorură de potasiu, caragenan; cerneală de inscripționare capsulă: oxid negru de fier (E172), shellac, hidroxid de potasiu.

### **Cum arată Vumerity și conținutul ambalajului**

Vumerity 231 mgcapsule gastrorezistente sunt de culoare albă, având inscripționat cu negru textul „DRF 231 mg”

Vumerity sunt disponibile în ambalaje conținând 120 sau 360 (3x120) de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

## **Fabricantul**

Alkermes Pharma Ireland Limited  
Monksland  
Athlone  
Westmeath  
Irlanda  
N37 EA09

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **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

### **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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +357 22765715

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: +371 68 688 158

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**United Kingdom (Northern Irlanda)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.