

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vumerity 231 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

231 mg diroximel-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

Fehér színű, 0-ás méretű (kb. 22 mm hosszú) kapszula, fekete tintával nyomtatott „DRF 231 mg” jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vumerity a relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd az 5.1 pontban az azon betegcsoportokra vonatkozó fontos információkat, amelyekben a hatásosságát bizonyították).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a sclerosis multiplex (SM) kezelésében tapasztalattal rendelkező orvos felügyelete mellett kell megkezdeni.

Adagolás

A kezdő dózis naponta kétszer 231 mg. Hét nap után a dózist a naponta kétszer 462 mg-os ajánlott fenntartó dózissra kell emelni (lásd 4.4 pont).

A dózis naponta kétszer 231 mg-ra történő ideiglenes csökkentése mérsékelheti a kipirulás és az emésztőrendszert érintő mellékhatások előfordulását. Az ajánlott napi kétszeri 462 mg-os fenntartó dózissra 1 hónapon belül vissza kell állni.

Ha a beteg kihagy egy dózist, nem szabad kétszeres dózist bevennie. A beteg csak abban az esetben veheti be a kihagyott dózist, ha a dózisok bevétele között eltelik 4 óra. Ellenkező esetben a betegnek meg kell várnia a következő dózis esedékes időpontját.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem kontrollos vizsgálati adatok alapján úgy tűnik, hogy az 55 éves vagy annál idősebb betegeknek a diroximel-fumarát biztonságossági profilja hasonló az 55 évesnél fiatalabb betegekéhez. A diroximel-fumaráttal végzett klinikai vizsgálatokban korlátozott volt a 65 éves vagy annál idősebb betegek expozíciója, és a vizsgálatokba bevont 65 éves vagy annál idősebb betegek száma nem volt elegendő annak megállapításához, hogy a fiatalabb betegektől eltérően reagálnak-e (lásd 5.2 pont). A hatóanyag hatásmechanizmusát alapul véve, elméletileg semmi nem indokolja az adagolás módosítását időseknél.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont). A diroximel-fumarát hosszú távú biztonságosságát nem vizsgálták közepesen súlyos vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont). A diroximel-fumarátot nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegek esetében.

Gyermekek és serdülők

A Vumerity biztonságosságát és hatásosságát 10 éves és 18 évesnél fiatalabb kor közötti gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták.

A Vumerity-nek 10 évesnél fiatalabb gyermekeknél relapszáló-remittáló sclerosis multiplex javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Vumerity-t egészben és sértetlenül kell lenyelni. A kapszulát nem szabad szétörtni vagy összerágni, a tartalmát pedig nem szabad ételre szórni, mivel a kapszulák gyomornedv-ellenálló bevonata védi a bélrendszert a készítmény irritáló hatásaitól.

A Vumerity étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). Azoknál a betegeknél, akik kipirulást vagy emésztőrendszert érintő mellékhatásokat tapasztalnak, az étkezés közben történő bevétel javíthatja a tolerálhatóságot (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más fumársav-észterekkel szembeni túlérzékenység (lásd 4.5 pont).

Feltételezett vagy igazolt progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A diroximel-fumarát és a dimetil-fumarát szájon át történő alkalmazáskor monometil-fumaráttá metabolizálódnak (lásd 5.2 pont). A diroximel-fumaráttal kapcsolatos kockázatok várhatóan hasonlóak a dimetil-fumarát esetében jelentett kockázatokhoz, még akkor is, ha az alább felsorolt kockázatok közül nem mindegyiket figyelték meg kifejezetten a diroximel-fumarát esetében.

Vér-/laboratóriumi vizsgálatok

Klinikai vizsgálatokban a dimetil-fumaráttal kezelt betegek vesefunkciós laboratóriumi vizsgálati eredményeinek változásait észlelték (lásd 4.8 pont). Ezeknek a változásoknak a klinikai következményei nem ismertek. Javasolt vesefunkciós vizsgálatot (pl. kreatinin, vér karbamid-nitrogén, vizeletvizsgálat) végezni a Vumerity-kezelés megkezdése előtt, a kezelés megkezdése után 3 és 6 hónappal, ezt követően pedig 6–12 havonta, valamint ha klinikailag indokolt.

A dimetil-fumaráttal végzett kezelés gyógyszer okozta májkárosodást eredményezhet, beleértve a májenzimszint-emelkedést (a normálérték felső határának [upper limit of normal, ULN] legalább 3-szorosa), valamint az összbilirubinszint-emelkedést ($\geq 2 \times \text{ULN}$) is. Ennek kialakulása lehet azonnali, de jelentkezhet több hét vagy hosszabb idő elteltével is. A kezelés abbahagyása után a mellékhatások megszűnését figyelték meg. A szérumtranszaminázok (-aminotranszferázok) (pl.

glutamát-piruvát-transzamináz [GPT], más néven alanin-aminotranszferáz [ALAT], illetve a glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT], más néven aszpartát-aminotranszferáz [ASAT]) szintjét és az összbilirubinszintet javasolt meghatározni a kezelés megkezdése előtt, valamint klinikailag indokolt esetben a kezelés alatt.

A diroximel-fumaráttal kezelt betegeknél lymphopenia alakulhat ki (lásd 4.8 pont). A kezelés megkezdése előtt a lymphocytaszámra is kiterjedő, teljes vérvizsgálatot kell végezni. Ha az eredmények szerint a lymphocytaszám a normál tartomány alatt van, akkor alaposan ki kell vizsgálni a lehetséges kiváltó okokat a kezelés megkezdése előtt. A Vumerity-t nem vizsgálták olyan betegek esetében, akiknél már a kezelés megkezdése előtt alacsony lymphocytaszámot állapítottak meg, így körültekintően kell eljárni az ilyen betegek kezelésekor. A kezelés nem kezdhető el olyan betegeknél, akiknél súlyos fokú lymphopenia áll fenn (a lymphocytaszám alacsonyabb mint $0,5 \times 10^9/l$).

A kezelés megkezdése után 3 havonta, a lymphocytaszámra is kiterjedő, teljes vérvizsgálatot kell végezni.

A progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) megnövekedett kockázata miatt a lymphopeniás betegeknél fokozott éberség javasolt, az alábbiak szerint:

- A kezelést le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél több mint 6 hónapon keresztül súlyos fokú lymphopenia áll fenn (a lymphocytaszám alacsonyabb mint $0,5 \times 10^9/l$).
- Azoknál a betegeknél, akiknél az abszolút lymphocytaszám több mint 6 hónapon keresztül mérsékelt csökkenést mutat (eléri vagy meghaladja a $0,5 \times 10^9/l$ értéket, de alacsonyabb mint $0,8 \times 10^9/l$), a kezelés előny/kockázat arányát újra kell értékelni.
- Azoknál a betegeknél, akiknél a lymphocytaszám alacsonyabb az intézményi laboratóriumi referenciatartomány által meghatározott normálérték alsó határánál (lower limit of normal, LLN), az abszolút lymphocytaszám rendszeres ellenőrzése javasolt. Mérlegelni kell azokat a tényezőket, amelyek a PML kockázatát az egyes betegeknél tovább növelhetik (lásd a PML-re vonatkozó alfejezetet).

A lymphocytaszámot annak helyreállásáig nyomon kell követni (lásd 5.1 pont). A lymphocytaszám helyreállása esetén, alternatív kezelési lehetőségek hiányában, a kezelés megszakítását követően a Vumerity alkalmazásának esetleges újraindításáról a klinikai állapot alapján kell döntést hozni.

Mágneses rezonanciás képalkotás (MR-vizsgálat)

A kezelés megkezdése előtt kiindulási (általában 3 hónapnál nem régebbi) MR-felvételnek kell rendelkezésre állnia referenciaként. A további MR-felvételek szükségességét a nemzeti és intézményi ajánlások alapján kell mérlegelni. Az MR-vizsgálat elvégzése megfontolható a PML megnövekedett kockázatának kitett betegeknél, állapotuk fokozott figyelemmel történő megfigyelésének részeként. A PML klinikai gyanúja esetén, diagnosztikai célból, azonnal MR-vizsgálatot kell végezni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

Dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél PML-ről számoltak be (lásd 4.8 pont). A PML egy opportunistá fertőzés, amelyet a John–Cunningham-vírus (JCV) okoz, és amely halálos kimenetelű lehet, vagy súlyos egészségkárosodást okozhat.

PML-esetek fordultak elő dimetil-fumarát és egyéb fumarát-tartalmú gyógyszerek alkalmazásakor, lymphopenia fennállása esetén (a lymphocytaszám alacsonyabb mint a normálérték alsó határa [LLN]). Úgy tűnik, hogy a tartósan fennálló, közepesen súlyos vagy súlyos fokú lymphopenia növeli a dimetil-fumarát alkalmazásával összefüggő PML kockázatát, azonban a kockázat nem zárható ki az enyhe fokú lymphopeniát mutató betegeknél sem.

Lymphopenia fennállása esetén a PML megnövekedett kockázatához hozzájáruló további tényezők a következők lehetnek:

- A Vumerity-kezelés időtartama. A PML-esetek körülbelül 1–5 év dimetil-fumarát-kezelés után fordultak elő, habár a kezelés időtartamával való pontos összefüggés nem ismert.
- Az immunvédekezésben fontos szerepet játszó CD4+, és különösen a CD8+ T-lymphocytasejtek számának nagymértékű csökkenése (lásd 4.8 pont).
- Korábbi immunszuppresszív vagy immunmoduláló terápia (lásd alább).

Az orvosoknak értékelést kell végezniük a betegeiknél annak meghatározására, hogy a tünetek neurológiai rendellenességet jeleznek-e, és ha igen, akkor azok az SM jellemző tünetei, vagy esetleg PML-re utalnak.

A PML-re utaló első jel vagy tünet megjelenésekor a Vumerity-kezelést fel kell függeszteni és el kell végezni a megfelelő diagnosztikai vizsgálatokat, beleértve a JCV DNS kvantitatív polimeráz láncreakció (PCR) módszerével történő kimutatását is a cerebrospinális folyadékban (CSF). A PML tünetei hasonlóak lehetnek az SM-relapsushoz. A PML-lel járó jellegzetes tünetek sokfélék, napok vagy hetek alatt súlyosbodnak, kialakulhat többek között a test egyoldali, progresszív gyengesége vagy a végtagok ügyetlensége, látászavar, valamint zavartsághoz és személyiségváltozásokhoz vezető, a gondolkodásban, az emlékezőképességben és a tájékozódásban bekövetkező változások. Az orvosoknak különösen figyelniük kell a PML-re utaló olyan tünetekre, amelyeket a beteg nem biztos, hogy észrevesz. A betegeknek azt is javasolni kell, hogy tájékoztassák partnerüket vagy gondozójukat a kezelésükről, mivel ők észrevehetnek olyan tüneteket is, amelyeket a betegek nem.

PML csak JCV-fertőzés esetén alakulhat ki. Figyelembe kell venni, hogy a dimetil-fumarát- vagy Vumerity-kezelésben részesülő betegeknél nem vizsgálták a lymphopenia anti-JCV antitestvizsgálat eredményeire gyakorolt hatását. Azt is meg kell jegyezni, hogy egy negatív anti-JCV antitestvizsgálati eredmény (normál lymphocytaszám mellett) nem zárja ki egy későbbi JCV-fertőzés lehetőségét.

Ha a betegnél PML alakul ki, a Vumerity-kezelést végleg le kell állítani.

Korábbi kezelés immunszuppresszív vagy immunmoduláló terápiával

Nem végeztek vizsgálatokat a diroximel-fumarát hatásosságának és biztonságosságának értékelésére a betegek más betegségmódosító kezelésről történő átállítása során. Lehetséges, hogy a korábbi immunszuppresszív kezelés hozzájárul a PML kialakulásához.

PML-esetek fordultak elő olyan betegeknél, akiket korábban natalizumabbal kezeltek, amely gyógyszernél a PML kockázata bizonyított. Az orvosoknak tisztában kell lenniük azzal, hogy azoknál a PML-eseteknél, amelyek a natalizumab közelmúltbeli leállítása után alakultak ki, lymphopenia nem feltétlenül állt fenn.

Továbbá, a dimetil-fumarát-kezeléssel összefüggő, igazolt PML-esetek többsége olyan betegeknél fordult elő, akik korábban immunmoduláló kezelést kaptak.

Amikor a betegeket más betegségmódosító kezelésről Vumerity-re állítják át, figyelembe kell venni a másik kezelésben alkalmazott gyógyszer felezési idejét és hatásmechanizmusát. Ezzel elkerülhető az additív immunrendszeri hatás, és egyúttal csökkenthető az SM reaktiválódásának kockázata. A kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeres időközönként teljes vérvizsgálatot javasolt végezni (lásd fent a Vér-/laboratóriumi vizsgálatok pontot).

Súlyos vesekárosodás

A diroximel-fumarát hosszú távú biztonságosságát nem vizsgálták közepesen súlyos vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél, ezért körültekintően kell eljárni az ilyen betegek kezelésének mérlegelésekor (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Súlyos májkárosodás

A diroximel-fumarátot nem vizsgálták súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél, ezért körültekintően kell eljárni az ilyen betegek kezelésének mérlegelésekor (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Súlyos, aktív emésztőrendszeri betegség

A diroximel-fumarátot nem vizsgálták súlyos, aktív emésztőrendszeri betegségben szenvedő betegeknél, ezért körültekintően kell eljárni az ilyen betegek kezelésének mérlegelésekor.

Kipirulás

A dimetil-fumaráttal végzett kulcsfontosságú klinikai vizsgálatokban a dimetil-fumaráttal kezelt 2560 betegből 3 betegnél jelentkezett súlyos kipirulási tünet, amelyeket valószínűleg túlérzékenység vagy anaphylaxiás reakció okozott. Ezek a mellékhatások nem voltak életet veszélyeztetők, azonban kórházi kezelést igényeltek. A Vumerity alkalmazása során kialakuló súlyos kipirulási reakciók esetében a készítményt felíró orvosoknak és a betegeknél tisztában kell lenniük ennek lehetőségével (lásd 4.2, 4.5 és 4.8 pont).

Egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy a dimetil-fumarát alkalmazásával összefüggő kipirulás valószínűleg prosztaglandin-mediált. Azoknál a betegeknél, akiknél a kipirulás nem tolerálható, hasznos lehet 75 mg, gyomornedv-ellenálló bevonat nélküli acetilszalicilsavval történő, rövid ideig tartó kezelés (lásd 4.5 pont). Két, egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a kipirulás előfordulása és súlyossága az acetilszalicilsav adagolási időszakában alacsonyabb volt.

Anaphylaxiás reakciók

A forgalomba hozatalt követően a dimetil-fumarát alkalmazása után jelentkező anaphylaxia/anaphylactoid reakció eseteiről számoltak be. A tünetek közé tartozhat a dyspnoe, a hypoxia, a hypotensio, az angiooedema, a bőrkiütés vagy az urticaria. A dimetil-fumarát által indukált anaphylaxia mechanizmusa nem ismert. Ezek a reakciók általában az első dózis után jelentkeznek, de a kezelés során bármikor előfordulhatnak, és súlyosak, illetve életveszélyesek lehetnek. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy hagyják abba a Vumerity alkalmazását, és azonnal forduljanak orvoshoz, ha anaphylaxiára jellemző jeleket vagy tüneteket tapasztalnak. A kezelést nem szabad újraindítani (lásd 4.8 pont).

Fertőzések

A dimetil-fumaráttal végzett III. fázisú, placebokontrollos vizsgálatokban hasonló gyakorisággal fordult elő fertőzés (60% vs. 58%) és súlyos fertőzés (2% vs. 2%) a dimetil-fumaráttal, illetve a placebóval kezelt betegeknél.

A diroximel-fumarát immunmoduláló tulajdonságokkal rendelkezik (lásd 5.1 pont).

A Vumerity-vel kezelt betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy fertőzőes tüneteiről számoljanak be egy orvosnak. Ha egy betegnél súlyos fertőzés jelentkezik, meg kell fontolni a kezelés felfüggesztését, valamint a kezelés újakezdése előtt meg kell ismételni az előny/kockázat értékelést. Súlyos fertőzésben szenvedő betegek nem kezdenek meg a kezelést addig, amíg a fertőzés(ek) el nem múlt(ak).

A súlyos fertőzések gyakorisága nem volt nagyobb azoknál a dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél, akiknél a lymphocytaszám alacsonyabb volt mint $0,8 \times 10^9/l$ vagy $0,5 \times 10^9/l$. Ha a Vumerity-kezelést közepesen súlyos vagy súlyos fokú, tartósan fennálló lymphopenia fennállása esetén is folytatják, nem lehet kizárni az opportunista fertőzések kockázatát, beleértve a PML-t is (lásd PML-ről szóló alpont).

Herpes zoster-fertőzések

A diroximel-fumarát és a dimetil-fumarát alkalmazásakor herpes zoster-esetek fordultak elő. A dimetil-fumaráttal összefüggő esetek többsége nem volt súlyos, azonban jelentettek súlyos eseteket is, köztük disszeminált herpes zostert, szemészeti vagy fülészeti tünetekkel járó herpes zoster-fertőzést (Ramsay Hunt-szindróma), neurológiai tünetekkel járó herpes zoster-fertőzést, herpes zoster-meningoencephalitist és herpes zoster-meningomyelitist. Ezek az események a kezelés során bármikor jelentkezhetnek. A betegeknél monitorozni kell a herpes zoster jeleit és tüneteit, különösen, ha egyidejűleg lymphocytopeniáról is beszámolnak. Herpes zoster kialakulása esetén megfelelő herpes zoster elleni kezelést kell alkalmazni. Súlyos fertőzés esetén mérlegelni kell a kezelés felfüggesztését a fertőzés megszűnéséig (lásd 4.8 pont).

A kezelés elkezdése

A kezelést a kipirulás és az emésztőrendszeri mellékhatások előfordulásának csökkentése érdekében fokozatosan kell bevezetni (lásd 4.2 pont).

Fanconi-szindróma

Fanconi-szindróma eseteiről számoltak be egy olyan gyógyszer alkalmazása esetén, amely dimetil-fumarátot tartalmaz egyéb fumársav-észterekkel kombinációban. A vesekárosodás és az osteomalacia megelőzése érdekében fontos a Fanconi-szindróma korai diagnózisa és a Vumerity-kezelés leállítása, mivel a szindróma rendszerint visszafordítható. A legfontosabb jelek a következők: proteinuria, glucosuria (normál vérglükózsztint mellett), hyperaminoaciduria és phosphaturia (esetleg hypophosphataemia mellett). Az állapot súlyosbodását olyan tünetek jelezhetik, mint a polyuria, polydipsia és a proximális izmok gyengesége. Ritkán nem lokalizált csontfájdalommal járó hypophosphataemiás osteomalacia, a szérum emelkedett alkalikus foszfatázszintje és fáradásos csonttörés fordulhat elő. Lényeges, hogy a Fanconi-szindróma emelkedett kreatininsztint és alacsony glomerulusfiltrációs ráta nélkül is előfordulhat. Nem egyértelmű tünetek esetén mérlegelni kell a Fanconi-szindróma lehetőségét, és el kell végezni a megfelelő vizsgálatokat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A kezelés során kerülni kell más fumársav-észterek egyidejű (topikális vagy szisztémás) alkalmazását.

A diroximel-fumarát alkalmazása nem javasolt dimetil-fumaráttal egyidejűleg.

A transzporterek *in vitro* és/vagy *in vivo* inhibíciós vizsgálataiban, *in vitro* CYP-inhibíciós és -indukciós vizsgálatokban, vagy a diroximel-fumarát és fő metabolitjai, a monometil-fumarát (MMF) aktív metabolit és a 2-hidroxietyl-szukcinimid (HES) inaktív metabolit fehérjekötődésére irányuló vizsgálataiban gyógyszerkölsönhatásra vonatkozó lehetséges kockázatokat nem azonosítottak.

A diroximel-fumarát hatása más hatóanyagokra

Habár a diroximel-fumarát esetében nem vizsgálták, *in vitro* CYP-indukciós vizsgálatok nem mutattak gyógyszerkölsönhatást a dimetil-fumarát és a szájon át alkalmazható fogamzásgátlók között. Egy *in vivo* vizsgálatban a dimetil-fumarát egy kombinált, szájon át alkalmazandó fogamzásgátlóval (norgesztimát és etinilösztadiol) történő együttes alkalmazása nem mutatott lényeges változást a szájon át alkalmazandó fogamzásgátló expozíciójában. Más progesztogéneket tartalmazó, szájon át alkalmazandó fogamzásgátlókkal nem végeztek interakciós vizsgálatokat, azonban nem várható, hogy a diroximel-fumarát befolyásolná ezek expozícióját.

Antineoplasztikus, immunszuppresszív vagy kortikoszteroidokkal végzett kezelések

A diroximel-fumarátot nem vizsgálták antineoplasztikus vagy immunszuppresszív kezelésekkel egyidejűleg, ezért körültekintően kell eljárni az ilyen gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás

során. Az SM-mel kapcsolatos klinikai vizsgálatokban a relapszusok intravénás kortikoszteroidokkal történő, rövid távú, párhuzamos kezelése nem járt a fertőzések előfordulásának klinikailag releváns emelkedésével.

Vakcinák

A nemzeti védőoltási rendben meghatározott, élő kórokozókat nem tartalmazó vakcinák egyidejű alkalmazása a Vumerity-kezelés alatt megfontolható. Egy klinikai vizsgálatban, amelyet összesen 71, relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő beteggel végeztek, a legalább 6 hónapon át, naponta kétszer 240 mg dimetil-fumarátot kapó (n = 38) vagy a legalább 3 hónapon át, nem pegilált interferon-kezelésben részesülő (n = 33) betegek hasonló immunválaszt adtak (amelynek meghatározása: az oltás előtti titerhez képest legalább 2-szeres titeremelkedés az oltás után) a tetanus toxoidra (emlékeztető antigén) és egy konjugált meningococcus C poliszacharid vakcinára (neoantigén), míg egy nem konjugált pneumococcus 23-valens poliszacharid vakcina (T-sejt függő antigén) különféle szerotípusaira adott immunválasz mindkét kezelési csoportban változó volt. A három vakcinára adott, legalább 4-szeres antitest-titer emelkedésként meghatározott pozitív immunválaszt mindkét kezelési csoportban kevesebb betegnél sikerült elérni. A tetanus toxoidra és a 3-as szerotípusú pneumococcus poliszacharidra adott válaszban kismértékű számszerű különbségeket figyeltek meg a nem pegilált interferon javára.

Diroximel-fumarátot szedő betegeknél élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. Az élő kórokozókat tartalmazó vakcinák esetében fokozott lehet a klinikai fertőzés kockázata, ezért ilyen védőoltás nem adható a betegnek, azokat a ritka eseteket kivéve, amikor a vakcina be nem adása olyan nagy kockázattal járna, amely felülmúlja a vakcina és a Vumerity együttes alkalmazásának kockázatát.

Más hatóanyagok hatása a diroximel-fumarátra

Egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokból származó bizonyítékok arra utalnak, hogy a dimetil-fumarát alkalmazásával összefüggő kipirulás valószínűleg prosztaglandin-mediált. Két, egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban a dimetil-fumarát farmakokinetikai profilját nem befolyásolta, amikor az önkéntesek 4 napon, illetve 4 héten keresztül adagolva 325 mg (vagy ezzel egyenértékű), gyomornedv-ellenálló bevonat nélküli acetilszalicilsavat kaptak 30 perccel a dimetil-fumarát beadása előtt. Relapszáló-remittáló SM-ben szenvedő betegeknél mérlegelni kell az acetilszalicilsav-kezelés lehetséges kockázatait diroximel-fumaráttal történő együttes alkalmazást megelőzően. Az acetilszalicilsav tartós (> 4 hetes), folyamatos alkalmazását nem vizsgálták (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Nefrotoxikus gyógyszerekkel (például aminoglikozidokkal, diuretikumokkal, nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel vagy lítiummal) folytatott egyidejű kezelés megnövelheti a vesében jelentkező mellékhatások (pl. proteinuria, lásd 4.8 pont) kialakulásának lehetőségét a diroximel-fumarátot szedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A diroximel-fumarát terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A diroximel-fumarát alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátlást (lásd 4.5 pont). A diroximel-fumarátot csak akkor szabad terhesség alatt alkalmazni, ha egyértelműen szükség van rá, és a lehetséges előnyök meghaladják a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a diroximel-fumarát vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Vumerity alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok arra vonatkozóan, hogy a diroximel-fumarát milyen hatással van a humán termékenységre. Állatokkal végzett vizsgálatokból származó adatok szerint a diroximel-fumarát nem volt káros hatással a hím vagy nőstény fertilitásra (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vumerity nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Szájon át történő alkalmazást követően a diroximel-fumarát és a dimetil-fumarát gyorsan monometil-fumaráttá metabolizálódnak, mielőtt bejutnak a szisztémás keringésbe. A metabolizációt követően a mellékhatások hasonlóak.

A dimetil-fumarát alkalmazásakor a leggyakoribb mellékhatások a kipirulás (35%) és az emésztőrendszeri események (vagyis a hasmenés [14%], a hányinger [12%], a hasi fájdalom [10%] és a gyomortáji fájdalom [10%]) voltak. A dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél a készítmény szedésének abbahagyását eredményező leggyakoribb jelentett mellékhatások a kipirulás (3%) és az emésztőrendszeri reakciók (4%) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázat mutatja be azokat a mellékhatásokat, amelyekről nagyobb gyakorisággal számoltak be a dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél, mint a placebóval kezelt betegeknél. Ezek az adatok két kulcsfontosságú, III. fázisú, placebokontrollos, kettős vak klinikai vizsgálatból származnak.

A mellékhatások a MedDRA rendszerben alkalmazott kifejezésekkel, a MedDRA szervrendszeri besorolás (System Organ Class, SOC) szerint kerülnek bemutatásra. Az alábbi mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő kategóriák szerint kerül besorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gastroenteritis	Gyakori
	Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) ¹	Nem ismert
	Herpes zoster ¹	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lymphopenia ^{1, 2}	Gyakori
	Leukopenia	Gyakori
	Thrombocytopenia	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	Nem gyakori
	Anaphylaxia	Nem ismert
	Dyspnoe	Nem ismert
	Hypoxia	Nem ismert
	Hypotensio	Nem ismert
	Angiooedema	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Égő érzés	Gyakori
Érbetegségek és tünetek	Kipirulás ¹	Nagyon gyakori
	Hőhullám	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Rhinorrhoea	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori
	Gyomortáji fájdalom	Nagyon gyakori
	Hasi fájdalom	Nagyon gyakori
	Hányás	Gyakori
	Dyspepsia	Gyakori
	Gastritis	Gyakori
	Emésztőrendszeri zavar	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz (aszpartát-aminotranszferáz) -szint ¹	Gyakori
	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz (alanin-aminotranszferáz) -szint ¹	Gyakori
	Gyógyszer okozta májkárosodás	Ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pruritus	Gyakori
	Bőrkiütés	Gyakori
	Erythema	Gyakori
	Alopecia	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Proteinuria	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Forróság érzése	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Ketonok a vizeletben	Nagyon gyakori
	Albumin jelenléte a vizeletben	Gyakori
	Csökkent fehérvérsejtszám	Gyakori

¹ További információkért lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése” részt

² A lymphopeniát „nagyon gyakori” mellékhatásként jelentették egy a diroximel-fumaráttal végzett, III. fázisú, nyílt elrendezésű, nem kontrollós vizsgálatban.

Kipirulás

A dimetil-fumaráttal végzett placebokontrollos vizsgálatokban a kipirulás (34% vs. 5%) és a hőhullámok (7% vs. 2%) gyakorisága megemelkedett a 240 mg dimetil-fumaráttal naponta kétszer kezelt betegekénél a placebót kapó betegekhez viszonyítva. A kipirulás általában kipirulásként vagy hőhullámként van meghatározva, de más események is beletartozhatnak (pl. melegségérzés, pirosság, viszketés és égő érzés). Úgy tűnik, a kipirulás a kezelés korai szakaszában (elsősorban az első hónapban) alakul ki, és a tünetet tapasztaló betegekénél időszakosan jelentkezhet a dimetil-fumaráttal történő kezelés folyamán. A kipirulás a betegek többségénél enyhe vagy közepes súlyossággal jelentkezett. Összességében a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 3%-a hagyta abba a gyógyszer szedését kipirulás miatt. A generalizált erythemával, bőrkiütéssel és/vagy bőrviszketéssel jellemezhető súlyos kipirulás gyakorisága kevesebb mint 1% volt a dimetil-fumaráttal kezelt betegekénél (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

A diroximel-fumaráttal végzett III. fázisú, kettős vak vizsgálatban (lásd 5.1 pont) kipirulásról vagy hőhullámról a diroximel-fumaráttal kezelt betegek 32,8%-ánál, illetve 1,6%-ánál, míg a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 40,6%-ánál, illetve 0,8%-ánál számoltak be. Súlyos mértékű kipirulás, vagy a kezelés kipirulás miatt történő leállítása nem fordult elő.

Emésztőrendszeri események

Az emésztőrendszeri események gyakorisága (pl. hasmenés [14% vs. 10%], hányinger [12% vs. 9%], gyomortáji fájdalom [10% vs. 6%], hasi fájdalom [9% vs. 4%], hányás [8% vs. 5%] és emésztési zavar [5% vs. 3%]) megemelkedett a dimetil-fumaráttal kezelt betegekénél a placebót kapó betegekhez viszonyítva. Úgy tűnik, az emésztőrendszeri események a kezelés korai szakaszában (elsősorban az első hónapban) alakulnak ki, és az emésztőrendszeri események a tünetet tapasztaló betegekénél időszakosan továbbra is jelentkezhetnek a dimetil-fumaráttal történő kezelés folyamán. Az emésztőrendszeri események az azokat tapasztaló betegek többségénél enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. A dimetil-fumaráttal kezelt betegek négy százaléka (4%) hagyta abba a gyógyszer szedését az emésztőrendszeri események miatt. Súlyos emésztőrendszeri események, beleértve a gastroenteritist és a gastritist, a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 1%-ánál fordultak elő (lásd 4.4 pont).

A diroximel-fumaráttal és a dimetil-fumaráttal végzett klinikai vizsgálat során jelentett emésztőrendszeri mellékhatások az 5.1. pontban kerülnek bemutatásra.

Májműködés

Dimetil-fumaráttal végzett placebokontrollos vizsgálatok adatai alapján azon betegek többségénél, akiknél megemelkedtek a hepatikus transzaminázszintek, az értékek alacsonyabbak voltak a normálérték felső határának háromszorosánál ($< 3 \times \text{ULN}$). Elsősorban a kezelés első 6 hónapjában volt megfigyelhető, hogy a dimetil-fumaráttal kezelt betegekénél megnövekedett a hepatikus transzaminázszintek emelkedésének gyakorisága a placebóval kezelt betegekhez viszonyítva. A glutamát-piruvát-transzamináz (alanin-aminotranszferáz) és a glutamát-oxálacetát-transzamináz (aszpartát-aminotranszferáz) értékeinek $\geq 3 \times \text{ULN}$ mértékű emelkedését a placebót kapó betegek 5%-ánál és 2%-ánál, míg a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 6%-ánál és 2%-ánál észlelték. A készítmény szedésének az emelkedett hepatikus transzaminázok miatti abbahagyása $< 1\%$ volt, és hasonló mértékű volt a dimetil-fumaráttal és a placebóval kezelt betegekénél. A transzaminázértékek $\geq 3 \times \text{ULN}$ mértékű, és az összbilirubinszint $> 2 \times \text{ULN}$ mértékű egyidejű emelkedését, amely a gyógyszer okozta májkárosodásra utal, nem figyelték meg placebokontrollos vizsgálatokban, a forgalomba hozatalt követő időszakban a dimetil-fumarát alkalmazását követően azonban beszámoltak róla, amely a kezelés leállítása után rendeződött.

Lymphopenia

A diroximel-fumarát III. fázisú, nyílt elrendezésű, nem kontrollos vizsgálatában a kezelést leállították azoknál a betegeknél, akiknél a lymphocytaszám legalább 4 héten keresztül alacsonyabb volt mint $0,5 \times 10^9/l$.

A dimetil-fumaráttal végzett placebokontrollos vizsgálatokban a legtöbb beteg (> 98%) lymphocytáértékei normálisak voltak a kezelés megkezdése előtt. A dimetil-fumaráttal történő kezelés alatt az első év során csökkent az átlagos lymphocytaszám, és ezt követően stabilizálódott. A lymphocytaszámok átlagosan hozzávetőleg 30%-kal csökkentek a kiindulási értékekhez képest. A lymphocytaszámok átlag- és középtértékei a normál határértékeken belül maradtak. $0,5 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb lymphocytaszámot a placebóval kezelt betegek kevesebb mint 1%-ánál, míg a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 6%-ánál figyeltek meg. $0,2 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb lymphocytaszámot 1 dimetil-fumaráttal kezelt betegnél figyeltek meg, a placebóval kezelt betegeknek pedig egyetlen betegnek sem.

Klinikai vizsgálatokban (kontrollos és nem kontrollos vizsgálatokban egyaránt) a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 41%-a volt lymphopeniás (amelyet ezekben a vizsgálatokban $0,91 \times 10^9/l$ alatti lymphocytaszámban határoztak meg). Enyhe fokú lymphopeniát (lymphocytaszám: $0,8 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb, de alacsonyabb mint $0,91 \times 10^9/l$) a betegek 28%-ánál, legalább 6 hónapon keresztül fennálló, közepesen súlyos fokú lymphopeniát (lymphocytaszám: $0,5 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb, de alacsonyabb mint $0,8 \times 10^9/l$) a betegek 11%-ánál, legalább 6 hónapon keresztül fennálló, súlyos fokú lymphopeniát (lymphocytaszám alacsonyabb mint $0,5 \times 10^9/l$) pedig a betegek 2%-ánál figyeltek meg. A súlyos fokú lymphopeniában szenvedő betegek csoportjában a lymphocytaszám többnyire $0,5 \times 10^9/l$ alatt maradt a kezelés folytatása során is.

Továbbá, egy nem kontrollos, prospektív, forgalomba hozatalt követő vizsgálatban a dimetil-fumarát-kezelés 48. hetében ($n = 185$) a CD4+ T-lymphocytasejtek számának csökkenése a betegek 37%-ánál közepesen súlyos (a lymphocytaszám alacsonyabb mint $0,4 \times 10^9/l$, de eléri vagy meghaladja a $0,2 \times 10^9/l$ értéket), a betegek 6%-ánál pedig súlyos (lymphocytaszám alacsonyabb mint $0,2 \times 10^9/l$) mértékű volt, míg a CD8+ T-lymphocytasejtek száma gyakrabban volt csökkent mértékű, a betegek legfeljebb 59%-ánál $0,2 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb, legfeljebb 25%-uknál pedig $0,1 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb volt a sejtszám.

Kontrollos és nem kontrollos klinikai vizsgálatokban azokat a betegeket, akiknél a dimetil-fumarát-kezelés abbahagyásakor a lymphocytaszám az LLN-nél alacsonyabb volt, mindaddig monitorozták, amíg a lymphocytaszám visszatért az LLN-szintre (lásd 5.1 pont).

Fertőzések, beleértve a PML-t és az opportunista fertőzéseket is

PML-t okozó JCV okozta fertőzések eseteiről számoltak be a dimetil-fumarát alkalmazásával összefüggésben (lásd 4.4 pont). A PML halálos kimenetelű lehet vagy súlyos egészségkárosodást okozhat. Az egyik klinikai vizsgálatban egy dimetil-fumarátot szedő, tartósan fennálló, súlyos fokú lymphopeniában (a lymphocytaszám túlnyomórészt $0,5 \times 10^9/l$ alatt volt 3,5 éven keresztül) szenvedő betegnél halálos kimenetelű PML alakult ki. A forgalomba hozatalt követően közepesen súlyos és enyhe fokú lymphopenia mellett is előfordult PML ($0,5 \times 10^9/l$ és LLN közötti lymphocytaszám, a helyi laboratóriumi referenciatartomány szerint).

Számos olyan PML-esetnél, ahol a PML diagnózisakor a T-sejtek alcsoportjai meghatározásra kerültek, a CD8+ T-sejtek száma $0,1 \times 10^9/l$ alá csökkent, míg a CD4+ T-sejtek számának csökkenése változó volt (tartomány: $< 0,05 - 0,5 \times 10^9/l$), és nagyobb összefüggést mutatott a lymphopenia általános súlyosságával (lymphocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$ és $< LNN$ között). Következésképpen, ezeknél a betegeknél a CD4+/CD8+ arány magasabb volt.

Úgy tűnik, a tartósan fennálló, közepesen súlyos vagy súlyos fokú lymphopenia növeli a dimetil-fumarát-kezeléssel, és hasonlóképpen a diroximel-fumarát-kezeléssel összefüggő PML kockázatát, azonban a PML enyhe fokú lymphopeniában szenvedő, dimetil-fumaráttal kezelt betegeknek is előfordult. Továbbá, a forgalomba hozatalt követően jelentett PML-esetek többsége 50 évesnél

idősebb betegeknél fordult elő.

A dimetil-fumarát alkalmazásakor herpes zoster-fertőzésekről számoltak be. A hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatban, amelyben 1736 SM-ben szenvedő beteget kezeltek dimetil-fumaráttal, a betegek 5%-a tapasztalt egy vagy több herpes zoster-eseményt, amelyek többsége enyhe vagy közepesen súlyos fokú volt. A legtöbb betegnél, beleértve azokat is, akik súlyos herpes zoster-fertőzést tapasztaltak, a lymphocytaszám a normálérték alsó határa felett volt. Azon betegek többségénél, akiknél a lymphocytaszám az LLN-érték alatt volt, a lymphopeniát közepesen súlyos vagy súlyos fokúnak értékelték. A forgalomba hozatalt követően tapasztalt herpes zoster-fertőzéses esetek többsége nem volt súlyos és kezelés hatására elmúlt. A forgalomba hozatalt követően a herpes zoster-fertőzésben szenvedő betegek abszolút lymphocytaszámáról (absolute lymphocyte count, ALC) korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A jelentett esetekben azonban a betegeknél közepesen súlyos (lymphocytaszám $\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$) vagy súlyos (lymphocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l - 0,2 \times 10^9/l$) fokú lymphopenia állt fenn (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi eltérések

A dimetil-fumaráttal végzett placebokontrollos vizsgálatokban a vizeletben levő ketonok (1+ vagy magasabb) mennyisége magasabb volt a dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél (45%), mint a placebóval kezelt betegeknél (10%). Ezekben a klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg kedvezőtlen klinikai következményeket.

A dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél a placebóval kezeltkezőkhez viszonyítva az 1,25-dihidroxi-D-vitamin szintje csökkent (a középérték százalékos csökkenése a kezelés megkezdésétől a 2. évig 25% vs. 15%), valamint a mellékpajzsmirigy-hormon (PTH) mennyisége megnövekedett (a középérték százalékos növekedése a kiindulástól a 2. évig 29% vs. 15%). Mindkét paraméter átlagértékei a normál tartományon belül maradtak.

Az átlagos eosinophilszám átmeneti emelkedését figyelték meg a dimetil-fumarát-kezelés első 2 hónapjában.

Gyermekek és serdülők

A diroximel-fumarát biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél még nem igazolták.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolási esetekről szóló beszámolókból leírt tünetek megfeleltek a készítmény ismert mellékhatásprofiljának. Nincs olyan ismert terápiás beavatkozás, amely felgyorsítja a diroximel-fumarát eliminációját, és nincs ismert antidotuma. Amennyiben klinikailag indokolt, túlادagolás esetén tüneti szupportív kezelés indítása javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, egyéb immunszuppresszánsok. ATC-kód: L04AX09

Hatásmechanizmus

A diroximel-fumarát terápiás hatásának mechanizmusa az SM kezelésében nem teljesen tisztázott. A diroximel-fumarát a fő aktív metabolitján, a monometil-fumaráton keresztül fejti ki hatását. Preklinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a monometil-fumarát farmakodinámiás válaszreakciói legalábbis részben az eritroid eredetű 2-es típusú nukleáris faktor 2-szerű faktor (Nuclear factor [erythroid-derived 2]-like 2 [Nrf2]) transzkripció útján aktivációja révén közvetítődnek. Kimutatták, hogy a dimetil-fumarát a betegeknél up-regulálja az Nrf2-függő antioxidáns géneket.

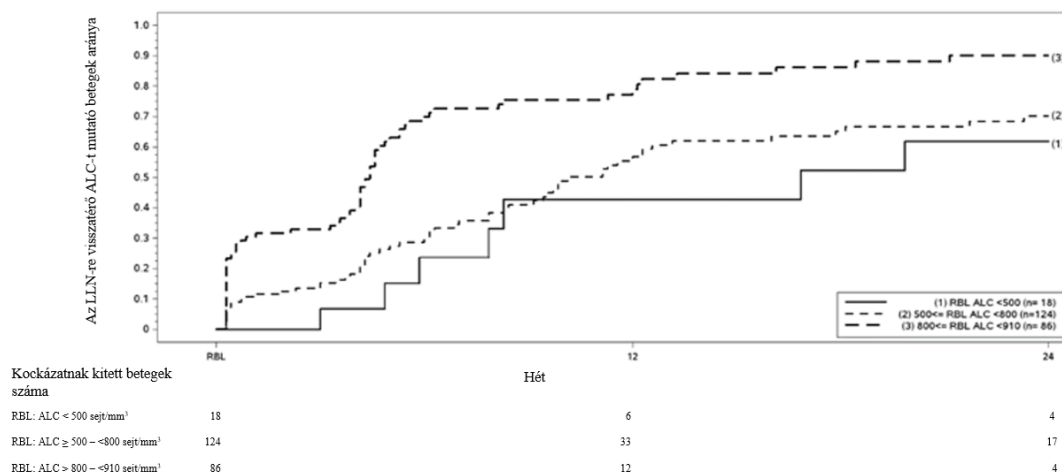
Farmakodinámiás hatások

Az immunrendszerre kifejtett hatások

A dimetil-fumarát gyulladáscsökkentő és immunmoduláló tulajdonságokat mutatott a klinikai vizsgálatokban. A dimetil-fumarát és a monometil-fumarát (a diroximel-fumarát és a dimetil-fumarát aktív metabolitja) jelentős mértékben csökkentik az immunsejtek aktiválódását, ebből következően pedig a gyulladáskeltő citokineknek a gyulladásos stimulusra adott válaszreakció során történő kibocsátását, továbbá befolyásolják a lymphocyták fenotípusát a gyulladáskeltő citokinprofilok (T_H1 , T_H17) down-regulációja révén, és a gyulladáscsökkentő citokinek termelése (T_H2) felé fordítják a folyamatot. Az SM-ben szenvedő betegek bevonásával végzett III. fázisú vizsgálatokban (DEFINE, CONFIRM és ENDORSE) a dimetil-fumaráttal történő kezelés hatására az átlagos lymphocytaszámok átlagosan a kiindulási értékük körülbelül 30%-ával csökkentek az első év folyamán, és ezután az értékek stabilizálódtak. Ezekben a vizsgálatokban azokat a betegeket, akiknél a dimetil-fumarát-kezelés abbahagyásakor a lymphocytaszám az LLN (910 sejt/mm^3) alatt volt, mindaddig monitorozták, amíg a lymphocytaszám visszatért az LLN-szintre.

Az 1. ábra azon betegek arányát mutatja, akik a becslések szerint hosszan tartó, súlyos lymphopenia nélkül elérik az LLN-szintet a Kaplan–Meier-módszer alapján. A meghatározás szerint a lymphocytaszám helyreállításának kiindulási értéke (recovery baseline, RBL) a dimetil-fumarát-kezelés leállítását megelőzően, a kezelés alatt mért utolsó ALC. Azon betegek becslést arányát, akik a kiinduláskor (RBL) enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos fokú lymphopeniában szenvedtek, és a lymphocytaszámuk a 12. hétre és a 24. hétre eléri az LLN-szintet ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$), a 2. táblázat, a 3. táblázat és a 4. táblázat mutatja be 95%-os pontonkénti konfidenciaintervallummal. A túlélési függvény Kaplan–Meier-féle becslésének standard hibája Greenwood-képlettel kerül kiszámításra.

1. ábra: Kaplan–Meier-módszer; Azon betegek aránya, akiknél a lymphocytaszám a kiindulási értékről (RBL) visszatér a $\geq 910 \text{ sejt/mm}^3$ LLN-szintre



2. táblázat: Kaplan–Meier-módszer; Azon betegek aránya, akiknél a lymphocytaszám a becslések szerint eléri az LLN-szintet, és kiinduláskor (RBL) enyhe lymphopeniában szenvednek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket

Enyhe lymphopeniát ^a mutató, kockázatnak kitett betegek száma	Kiindulás n = 86	12. hét n = 12	24. hét n = 4
LLN-szintet elérők aránya (95%-os CI)		0,81 (0,71–0,89)	0,90 (0,81–0,96)

^a Kiinduláskor (RBL) ≥ 800 – < 910 sejt/mm³ ALC-t mutató betegek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket.

3. táblázat: Kaplan–Meier-módszer; Azon betegek aránya, akiknél a lymphocytaszám a becslések szerint eléri az LLN-szintet, és kiinduláskor (RBL) közepesen súlyos lymphopeniában szenvednek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket

Közepesen súlyos lymphopeniát ^a mutató, kockázatnak kitett betegek száma	Kiindulás n = 124	12. hét n = 33	24. hét n = 17
LLN-szintet elérők aránya (95%-os CI)		0,57 (0,46–0,67)	0,70 (0,60–0,80)

^a Kiinduláskor (RBL) ≥ 500 – < 800 sejt/mm³ ALC-t mutató betegek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket.

4. táblázat: Kaplan–Meier-módszer; Azon betegek aránya, akiknél a lymphocytaszám a becslések szerint eléri az LLN-szintet, és kiinduláskor (RBL) súlyos lymphopeniában szenvednek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket

Súlyos lymphopeniát ^a mutató, kockázatnak kitett betegek száma	Kiindulás n = 18	12. hét n = 6	24. hét n = 4
LLN-szintet elérők aránya (95%-os CI)		0,43 (0,20–0,75)	0,62 (0,35–0,88)

^a Kiinduláskor (RBL) < 500 sejt/mm³ ALC-t mutató betegek, kivéve a hosszan tartó, súlyos lymphopeniában szenvedő betegeket.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Szájon át történő alkalmazást követően a diroximel-fumarát és a dimetil-fumarát észterázok által gyorsan monometil-fumaráttá metabolizálódnak, mielőtt bejutnak a szisztémás keringésbe. A diroximel-fumarát és a dimetil-fumarát farmakokinetikai hasonlóságát a monometil-fumarát-expozíció értékelésével igazolták (lásd 5.2. pont), így a hatásossági profiljuk várhatóan hasonló.

A dimetil-fumaráttal végzett klinikai vizsgálatok

Két, 2 éves, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot (DEFINE 1234 beteggel és CONFIRM 1417 beteggel) végeztek RRSM-ben szenvedő betegekkel. Az SM progresszív formájában szenvedő betegek nem kerültek be ezekbe a vizsgálatokba.

A hatásosságot (lásd az alábbi táblázatot) és a biztonságosságot olyan betegeknél bizonyították, akiknek a Kiterjesztett Rokkantsági Állapot Skálán (Expanded Disability Status Scale – EDSS) a pontszáma 0–5 volt, akiknél előfordult legalább 1 relapszus a randomizálást megelőző évben, vagy akiknél a randomizálás előtti 6 hétben legalább egy gadolinium-dúsulással járó (Gd+) léziót mutató koponya mágneses rezonanciás (MR-) vizsgálatot végeztek. A CONFIRM vizsgálatban volt egy, a kiértékelő számára vakon vizsgált (azaz a vizsgálati kezelésre adott választ kiértékelő

vizsgálóorvos/vizsgáló nem ismerte az alkalmazott kezelést) összehasonlító referenciakészítmény, a glatiramer-acetát.

A DEFINE vizsgálatban részt vevő betegek kiindulási jellemzőinek középértékei a következők voltak: 39 éves életkor, 7 éve fennálló betegség, és 2-es EDSS-pontszám. Továbbá a betegek 16%-ának 3,5-nél magasabb EDSS-pontszáma volt, 28%-uknál következett be legalább 2 relapszus az előző évben és 42%-uk kapott már más, engedélyezett SM-kezelést. Az MR-vizsgálati kohorszban a vizsgálatba belépő betegek 36%-ánál találtak Gd+ léziót a kiinduláskor (Gd+ léziók átlagos száma 1,4).

A CONFIRM vizsgálatban részt vevő betegek kiindulási jellemzőinek középértékei a következők voltak: 37 éves életkor, 6 éve fennálló betegség, és 2,5-es EDSS-pontszám. Továbbá a betegek 17%-ának 3,5-nél magasabb EDSS-pontszáma volt, 32%-uknál következett be legalább 2 relapszus az előző évben és 30%-uk kapott már más, engedélyezett SM-kezelést. Az MR-vizsgálati kohorszban a vizsgálatba belépő betegek 45%-ánál találtak Gd+ léziót a kiinduláskor (Gd+ léziók átlagos száma 2,4).

A placebohoz viszonyítva a dimetil-fumaráttal kezelt betegek klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns csökkenést mutattak a DEFINE vizsgálat elsődleges végpontjában, azaz a 2 év alatt relapszáló betegek arányában; valamint a CONFIRM vizsgálat elsődleges végpontjában, azaz az éves szintre vetített relapszusrátában (Annualised Relapse Rate, ARR) 2 év alatt.

A CONFIRM vizsgálatban az ARR a glatiramer-acetát-csoportban 0,286, a placebocsoportban pedig 0,401 volt, ami 29%-os csökkenésnek felel meg ($p = 0,013$).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetil-fumarát 240 mg naponta kétszer	Placebo	Dimetil-fumarát 240 mg naponta kétszer	Glatiramer -acetát
Klinikai végpontok^a					
Betegek száma	408	410	363	359	350
Éves relapszusráta	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Arányhányados (95%-os CI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Relapszálók aránya	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Kockázati arány (95%-os CI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Megerősített, 12 hétig fennálló funkciózavar- progressziót mutatók aránya	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Kockázati arány (95%-os CI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Megerősített, 24 hétig fennálló funkciózavar- progressziót mutatók aránya	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Kockázati arány (95%-os CI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MR-végpontok^b					
Betegek száma	165	152	144	147	161
Új vagy újonnan növekvő T2-léziók számának átlaga (középértéke) 2 év alatt	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetil-fumarát 240 mg naponta kétszer	Placebo	Dimetil-fumarát 240 mg naponta kétszer	Glatiramer -acetát
Léziók arányának átlaga (95%-os CI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
A Gd-léziók számának átlaga (középértéke) a 2 év alatt	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Esélyhányados (95%-os CI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
A 2 év alatt újonnan kialakult hypointenzív T1-léziók számának átlaga (középértéke)	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Léziók arányának átlaga (95%-os CI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aA klinikai végpontok összes analízise ITT (intent-to-treat, beválasztás szerinti) populációban történt; ^bAz MR-analízist az MR-vizsgálati kohorsznál végezték

*p-érték < 0,05; **p-érték < 0,01; ***p-érték < 0,0001; # statisztikailag nem szignifikáns

A kulcsfontosságú vizsgálatokból (DEFINE és CONFIRM) 1736 alkalmas RRSB-beteget vontak be egy nyílt elrendezésű, nem kontrollós, 8 éves, kiterjesztett vizsgálatba (ENDORSE). A vizsgálat elsődleges célja a dimetil-fumarát hosszú távú biztonságosságának értékelése volt RRSB-ben szenvedő betegeknél. Az 1736 beteg kb. felét (909, 52%) legalább 6 évig kezelték. A 3 vizsgálatban 501 beteget kezelték folyamatosan 240 mg dimetil-fumaráttal naponta kétszer, és 249 beteg, akiket korábban a DEFINE és a CONFIRM vizsgálatokban placebóval kezelték, az ENDORSE vizsgálatban napi kétszeri 240 mg-os kezelést kapott. A folyamatosan napi kétszeri kezelésben részesült betegeket legfeljebb 12 évig kezelték.

Az ENDORSE vizsgálat során a naponta kétszer 240 mg dimetil-fumaráttal kezelt betegek több mint felénél nem lépett fel relapszus. A 3 vizsgálatban folyamatosan, naponta kétszer kezelt betegek esetében a korrigált ARR 0,187 volt (95%-os CI: [0,156; 0,224]) a DEFINE és CONFIRM vizsgálatokban, és 0,141 (95%-os CI: [0,119; 0,167]) az ENDORSE vizsgálatban. A korábban placebóval kezelt betegek esetében a DEFINE és CONFIRM vizsgálatokban számított korrigált ARR 0,330-ról (95%-os CI: [0,266; 0,408]) 0,149-re csökkent (95%-os CI: [0,116; 0,190]) az ENDORSE vizsgálatban.

Az ENDORSE vizsgálatban a betegek többségénél (> 75%) nem igazoltak funkciózavar-progressziót (a funkciózavar-progresszió folyamatos fennállása 6 hónapon keresztül). A három vizsgálat összesített eredményei azt mutatták, hogy a dimetil-fumaráttal kezelt betegeknél a megerősített funkciózavar-progresszió aránya konzisztens és alacsony volt, az ENDORSE vizsgálatban pedig a betegek átlagos EDSS-pontszámai enyhén emelkedtek. Az MR-értékelések (a 6. évig, 752 olyan betegnél, akik korábban a DEFINE és CONFIRM vizsgálatok MR-vizsgálati kohorszába tartoztak) azt mutatták, hogy a betegek többségénél (körülbelül 90%-uknál) nem volt Gd-dúsulással járó lézió. A 6 év alatt az új vagy újonnan növekvő T2-léziók, valamint az új T1-léziók számának éves korrigált átlaga (középértéke) alacsony maradt.

Hatásosság a magas aktivitású betegségben szenvedő betegeknél:

A DEFINE és a CONFIRM vizsgálatokban a magas betegségaktivitású betegek alcsoportjában a kezelés konzisztensen befolyásolta a relapszusokat, míg a 3 hónapig fennálló funkciózavar-progresszióig eltelt időre gyakorolt hatást nem sikerült egyértelműen meghatározni. A vizsgálatok elrendezése miatt a következőképpen határozták meg a magas betegségaktivitást:

- a betegnél 2 vagy több relapszus jelentkezik 1 év alatt, és egy vagy több Gd-dúsulással járó lézió látható az agyi MR-felvételen (n = 42 a DEFINE, n = 51 a CONFIRM vizsgálatban); vagy
- a beteg nem reagál egy teljes és megfelelő (legalább 1 évig tartó) béta-interferon kezelésre, legalább 1 relapszusa volt az előző évben a kezelés mellett, és legalább 9, T2-hiperintenzív lézió vagy legalább 1 Gd-dúsulással járó lézió látható a koponya MR-felvételen, vagy a beteg relapszusrátája az előző évben nem változott vagy emelkedett a megelőző 2 évhez képest (n = 177 a DEFINE, n = 141 a CONFIRM vizsgálatban).

A Vumerity-vel végzett klinikai vizsgálatok

A diroximel-fumarát emésztőrendszeri tolerálhatóságát egy randomizált, multicentrikus, III. fázisú vizsgálatban (EVOLVE-MS-2) 504 RRSM-ben szenvedő felnőtt betegnél vizsgálták. A vizsgálat egy 5 hetes, kettős vak kezelési időszakból állt, két kezelési karral. A betegeket egy 1 hetes titrációs időszakot követően naponta kétszer 462 mg diroximel-fumarát-kezelésre (n = 253) vagy naponta kétszer 240 mg dimetil-fumarát-kezelésre (n = 251) randomizálták (1:1). A betegek kiindulási jellemzőinek középértékei a következők voltak: 44 éves életkor, 6 éve fennálló betegség, és 2,5-es EDSS-pontszám. Ebben a vizsgálatban az emésztőrendszeri tolerálhatóságot az egyedi emésztőrendszeri tünetek és azok hatásának mérésére szolgáló skála (Individual GastroIntestinal Symptom and Impact Scale, IGISIS) alkalmazásával vizsgálták, amely 5 egyedi tünet, a hányinger, a hányás, a gyomortáji fájdalom, az alhasi fájdalom és a hasmenés előfordulását, intenzitását, kialakulását, időtartamát és funkcionális hatását értékelte.

Összességében a diroximel-fumaráttal kezelt betegek 34,8%-ánál, míg a dimetil-fumaráttal kezelt betegek 49,0%-ánál figyeltek meg emésztőrendszeri mellékhatásokat. A kezelés leállításának összesített aránya 1,6% volt a diroximel-fumarát, és 6,0% a dimetil-fumarát alkalmazásakor. Az emésztőrendszeri tolerálhatósági okokból történő kezelésleállítások aránya a diroximel-fumarát alkalmazásakor 0,8%, a dimetil-fumarát alkalmazásakor pedig 4,8% volt. A kezelés során a legalább 5%-ban előforduló emésztőrendszeri mellékhatások a diroximel-fumarát és a dimetil-fumarát esetében a következők voltak: hasmenés (15,4% és 22,3%), hányinger (14,6% és 20,7%), gyomortáji fájdalom (6,7% és 15,5%), hasi fájdalom (6,3% és 9,6%), alhasi fájdalom (5,9% és 6,8%), hányás (3,6% és 8,8%).

Gyermekek és serdülők

A Vumerity hatásosságát gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Vumerity vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az SM kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szájon át alkalmazott diroximel-fumarát a keringésbe történő bekerülés előtt gyors ütemű, észterázok általi hidrolízisen esik át, és elsődlegesen monometil-fumarát aktív metabolittá és 2-hidroxietyl-szukcinimid (HES) fő inaktív metabolittá alakul. *Per os* alkalmazást követően a diroximel-fumarát mennyisége nem határozható meg a plazmában. Ezért a diroximel-fumaratra vonatkozó összes farmakokinetikai analízist a plazma monometil-fumarát koncentrációjával végezték. A farmakokinetikai adatokat 10, egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatból, 2 SM-betegekkel végzett vizsgálatból és populációs farmakokinetikai elemzésekből nyerték. A farmakokinetikai értékelés igazolta, hogy felnőtteknél 462 mg diroximel-fumarát, illetve 240 mg dimetil-fumarát *per os* alkalmazását követően a monometil-fumarát-expozíció biológiaiilag egyenértékű; ezért a diroximel-fumarát és a dimetil-fumarát általános hatásossági és biztonságossági profilja várhatóan hasonló.

Felszívódás

A monometil-fumarát medián $t_{\max}$ értéke 2,5–3 óra. A vizsgált dózistartományban (49–980 mg) a plazma csúcskoncentráció ($C_{\max}$) és a teljes expozíció (AUC) dózisarányosan emelkedett. A diroximel-fumarát 462 mg-os dózisének napi kétszeri alkalmazását követően az EVOLVE-MS-1 vizsgálatban részt vevő SM-betegeknél a monometil-fumarát átlagos $C_{\max}$ értéke 2,11 mg/l volt. A reggeli dózist követően az átlagos AUC_{last} értéke 4,15 mg × óra/l volt. SM-betegeknél a monometil-fumarát napi átlagos egyensúlyi AUC-értékét (AUC_{ss}) 8,32 mg × óra/l-nek becsülték.

A diroximel-fumarát magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú étellel történő együttes alkalmazása nem befolyásolta a monometil-fumarát AUC-értékét, de a $C_{\max}$ körülbelül 44%-os csökkenését eredményezte az éhomi állapothoz képest. A monometil-fumarát $C_{\max}$ értéke alacsony zsírtartalmú étkezés esetén körülbelül 12%-kal, közepes zsírtartalmú étkezésnél pedig 25%-kal csökkent.

Az ételnek nincs klinikailag jelentős hatása a monometil-fumarát expozíciójára. Ezért a Vumerity-t étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Egészséges egyéneknél a diroximel-fumarát alkalmazása után a monometil-fumarát látszólagos eloszlási térfogata (V_d) 72–83 liter. A monometil-fumarát emberi plazmafehérjékhez történő kötődése kevesebb mint 25% volt, és nem függött a koncentrációtól.

Biotranszformáció

Embereknél a diroximel-fumarát a szisztémás keringésbe történő bejutás előtt nagymértékben metabolizálódik észterázok által, amelyek egyaránt jelen vannak az emésztőrendszerben, a vérben és a szövetekben. A diroximel-fumarát észteráz általi metabolizmusa túlnyomórészt a monometil-fumarát aktív metabolitot és a HES inaktív metabolitot termeli.

Ezt követően a monometil-fumarát további metabolizáción esik át észterázok által, majd a trikarboxilsav-cikluson keresztül, ebben nem játszik szerepet a citokróm P450 (CYP) rendszer. A monometil-fumarát metabolitjai a plazmában a fumársav, a citromsav és a glükóz.

Elimináció

A monometil-fumarát főként szén-dioxid formájában távozik a kilélegzett levegővel, és csak nyomokban mutatható ki a vizeletben. A monometil-fumarát terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) körülbelül 1 óra, és a diroximel-fumarát többszöri adagolása esetén a monometil-fumarát plazmaexpozíciójában nem tapasztalható felhalmozódás. Egy dimetil-fumaráttal végzett vizsgálat szerint a dimetil-fumarát eliminációjának elsődleges útvonala a CO_2 kilélegzése; ilyen módon távozik a dózis körülbelül 60%-a. A vesén keresztüli és a széklettel történő kiválasztás az elimináció másodlagos útjai, melyeken keresztül a dózis 15,5%-a, illetve 0,9%-a távozik.

A HES plazmaeliminációs felezési ideje 10,7–14,8 óra között van. A HES főként a vizelettel távozik.

Linearitás

A vizsgált 49–980 mg-os dózistartományban, egyszeri vagy ismételt adagolás esetén, a monometil-fumarát expozíciója megközelítőleg dózisarányosan emelkedik.

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

Diroximel-fumarát alkalmazását követően az alacsonyabb testtömegű résztvevőknél a monometil-fumarát-expozíció emelkedett $C_{\max}$ - és AUC-értékeinek fő kovariánsa a testtömeg. Ez nem befolyásolta a klinikai vizsgálatokban értékelt biztonságossági és hatásossági mérőszámokat. Ezért testtömeg alapján történő dózismódosítás nem szükséges.

A nem és az életkor nem volt statisztikailag szignifikáns hatással a diroximel-fumarát $C_{\max}$ - és AUC-értékeire. A farmakokinetikát 65 éves vagy annál idősebb betegeknek nem vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

A diroximel-fumarát alkalmazását követően a monometil-fumarát farmakokinetikai profilját nem vizsgálták. A diroximel-fumarát alkalmazását követően a monometil-fumarát farmakokinetikai paraméterei összefüggésben állnak a testtömeggel. Ezért várható, hogy a felnőttekhez képest alacsonyabb testtömegű gyermekeknek és serdülőknek ugyanaz a dózis nagyobb expozíciót eredményez. A naponta kétszer alkalmazott 240 mg dimetil-fumarát farmakokinetikai profilját egy kis esetszámmal, nyílt elrendezésű, nem kontrollos vizsgálatban, RRSB-ben szenvedő 13–17 éves betegek bevonásával értékelték ($n = 21$). A dimetil-fumarát farmakokinetikája ezeknél a serdülő betegeknek hasonló volt ahhoz, amit korábban felnőtt betegeknek megfigyeltek.

Faji és etnikai csoportok

Diroximel-fumarát alkalmazásakor a rassz és az etnikum nem befolyásolta a monometil-fumarát vagy a HES farmakokinetikai profilját.

Veseelégtelenség

A veseelégtelenség diroximel-fumarát farmakokinetikai profiljára gyakorolt hatását vizsgáló vizsgálatban az enyhe (eGFR 60–89 ml/perc/1,73 m²), közepesen súlyos (eGFR 30–59 ml/perc/1,73 m²) vagy súlyos (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) fokú veseelégtelenségben szenvedő résztvevőknél nem volt klinikailag releváns eltérés a monometil-fumarát expozíciójában. Ugyanakkor a HES expozíciója 1,3-szeresére, 1,8-szeresére, illetve 2,7-szeresére nőtt enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos fokú veseelégtelenség esetén (lásd 4.8 pont). A diroximel-fumarát hosszú távú biztonságosságáról nem állnak rendelkezésre adatok közepesen súlyos vagy súlyos fokú veseelégtelenségben szenvedő betegeknek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májelégtelenség

Mivel a diroximel-fumarátot és a monometil-fumarátot észterázok metabolizálják a CYP450 rendszer részvétele nélkül, a farmakokinetikát nem vizsgálták májelégtelenségben szenvedő egyéneknek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxicológia

Patkányoknál és majmoknál a vesetoxicitás között szerepelt tubularis degeneráció/necrosis regenerációval, tubularis hypertrophia és/vagy interstitialis fibrosis, a vese tömegének növekedése, valamint a klinikai patológiai paraméterek (vizeletmennyiség, fajsúly és a veseelégtelenség biomarkerei) változásai. A krónikus toxicológiai vizsgálatokban a vesét érintő káros vizsgálati eredmények a diroximel-fumarát maximális ajánlott humán dózisának (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) alkalmazásakor tapasztalható AUC-értékkel megegyező monometil-fumarát-expozíció esetén alakultak ki.

Egereknek és patkányoknak az emésztőrendszeri toxicitás a nem mirigyes gyomorban (előgyomor) és a nyombélben fellépő nyálkahártya-hyperplasiából és hyperkeratosisból állt. Majmoknál a rossz emésztőrendszeri tolerabilitást a dózisfüggő hányás, a gyomorirritáció, a vérzés és a gyulladás, valamint a hasmenés jellemezte. Ezek az eltérések olyan monometil-fumarát-expozíció mellett alakultak ki, amely a diroximel-fumarát MRHD AUC-értékének legalább 2-szerese volt.

A 91 napos toxicitási vizsgálatban három hím patkánynál szívgyulladást és -necrosist figyeltek meg olyan monometil-fumarát-expozíció mellett, amely a diroximel-fumarát MRHD AUC-értékének

4-szerese volt. Ilyen kardiológiai eltéréseket más toxicitási vizsgálatokban is észleltek patkányoknál, ideértve a nem kezelt kontrollegyedeket is, majmoknál azonban nem. Ezek a kardiológiai gyulladások ezért valószínűleg olyan, a patkányokra jellemző, háttérben meghúzódó elváltozások súlyosbodását mutatják, amelynek nincs humán jelentősége.

A 91 napos, majmokkal végzett toxicitási vizsgálatban a proximális és distalis combcsont és a proximális sípcsont részlegesen visszafordítható physisdysplasiáját figyelték meg olyan monometil-fumarát-expozíció mellett, amely a diroximel-fumarát MRHD AUC-értékének 15-szöröse volt. A csonttoxicitás összefügghet a majmok prepubertás életkorával, mert a csontfejlődés zavara fiatal patkányoknál is fellépett (lásd alább), de alacsonyabb dózisok esetén nem fordult elő a majmokkal végzett krónikus vizsgálatban vagy kifejlett patkányoknál. A csontokra vonatkozó eredmények jelentősége felnőtt betegeknél a terápiás dózis mellett korlátozott.

RasH2 egerek vad típusú alomtestvéreinél heretoxicitást figyelték meg, amely a következőket foglalta magába: a csirahám minimális degenerációja, az óriás spermatidák gyakoribb előfordulása, a tubularis epitheliumban lévő spermatidák számának enyhe csökkenése és a herék tömegének csökkenése. Ezek az eredmények olyan monometil-fumarát-expozíció mellett jelentkeztek, amely a diroximel-fumarát MRHD AUC-értékének 15-szöröse volt, ami azt jelzi, hogy ennek jelentősége humán vonatkozásban, a terápiás dózisok mellett korlátozott.

Genotoxicitás

A diroximel-fumaráttal végzett *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok klinikailag releváns genotoxikus hatást nem igazoltak.

Karcinogenitás

A diroximel-fumarátot egy transzgenikus biológiai vizsgálat során transzgenikus *rasH2* egereknél, és egy 2 éves biológiai vizsgálat során patkányoknál vizsgálták. A diroximel-fumarát nem volt karcinogén transzgenikus egereknél és nőtény patkányoknál, de 150 mg/ttkg/nap dózisban növelte a herék Leydig-sejtes adenomáinak előfordulását hím patkányoknál (a monometil-fumarát-expozíció körülbelül 2-szer magasabb volt, mint az AUC az MRHD esetén). Ezeknek az eredményeknek a jelentősége a humán kockázatra nézve nem ismert.

Reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitás

A diroximel-fumarát nem volt káros hatással a hím vagy nőtény patkányok termékenységre olyan monometil-fumarát-expozíció mellett, amely a diroximel-fumarát MRHD AUC-értékének 7-szerese.

Az organogenezis időszakában *per os* 40, 100 és 400 mg/ttkg/nap dózisban adagolt diroximel-fumarát alkalmazásakor patkányoknál alacsonyabb magzati testsúlyt és a magzati csontváz csontosodásának eltéréseit figyelték meg a diroximel-fumarát anyai toxicitást okozó 400 mg/ttkg/nap dózisa mellett. A megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszinten (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) az expozíció körülbelül 2-szerese volt a diroximel-fumarát MRHD alkalmazásakor tapasztalható monometil-fumarát AUC-értékének.

Az organogenezis során *per os* 50, 150 és 350 mg/ttkg/nap dózisban adagolt diroximel-fumarát alkalmazásakor nyulaknál csontváz-rendellenességek (a csigolyatestek rendellenessége, súlyosan rosszul illeszkedő szegycsont és bordarendellenességgel járó csigolyarendellenesség) gyakoribb előfordulását figyelték meg 150 mg/ttkg/nap vagy annál magasabb dózisok mellett. Napi 350 mg/ttkg dózis mellett továbbá gyakrabban fordult elő csontvázeltérés, vetélés, beágyazódás utáni vetélés, és ennek megfelelően csökkent a magzati életképesség is, valószínűleg az anyai toxicitással összefüggésben. A megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszinten az expozíció körülbelül 2-szerese volt a diroximel-fumarát MRHD alkalmazásakor tapasztalható monometil-fumarát AUC-értékének. A csontváz-rendellenességek humán jelentősége jelenleg nem ismert.

Egy születés előtti és utáni fejlődési vizsgálatban a vemhesség, a szülés és a laktáció alatt *per os* 40, 100 vagy 400 mg/ttkg/nap dózisban diroximel-fumarátot kapó vemhes patkányoknál az utódok csökkent születési súlyával és testtömegével/testtömegnövekedésével összefüggő csökkent anyai testtömeget/testtömegnövekedést és csökkent anyai táplálékfogyasztást figyeltek meg. A megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszinten az expozíció körülbelül 3-szorosa volt a diroximel-fumarát MRHD alkalmazásakor tapasztalható monometil-fumarát AUC-értékének.

Toxicitás fiatal állatoknál

Egy fiatal patkányokkal végzett toxicitási vizsgálatban *per os* diroximel-fumarátot adtak a születést követő 25. naptól a 63. napig, ami az embernél körülbelül 2-3 éves kor és a pubertáskor közötti életkornak felel meg. A vesében és a nem mirigyes gyomorban megfigyelt célszervi toxicitáson felül csontokat érintő hatásokat is megfigyeltek, többek között a combcsont méretének, tömegének és sűrűségének csökkenését és a csontgeometria változásait. Lehetséges, hogy a csontokat érintő hatások összefüggésben állnak az alacsonyabb testtömeggel, de egy közvetlen hatás szerepe nem zárható ki. A megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszinten az expozíció körülbelül 1,4-szerese volt a diroximel-fumarát MRHD alkalmazásakor felnőtteknél tapasztalható monometil-fumarát AUC-értékének. A csontokat érintő hatások felnőtt betegek vonatkozásában korlátozott jelentőséggel bírnak. Gyermekek és serdülők vonatkozásában az eredmények jelentősége nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

A-típusú metakrilsav–etil-akrilát-kopolimer (1:1)
A-típusú kroszpovidon
mikrokristályos cellulóz
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
triethyl-citrát
talkum
magnézium-sztearát

Kapszulahéj

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
kálium-klorid
karragén

Kapszulafelirat (fekete tinta)

sellak
kálium-hidroxid
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

32 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

HDPE tartály polipropilén, gyermekbiztonsági zárókupakkal és szilikagél nedvességmegkötővel.
Kiszerelések:

120 db (1 tartály) vagy 360 db (3 tartály) gyomornedv-ellenálló kemény kapszula dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. november 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. Cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vumerity 231 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
diroximel-fumarát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

231 mg diroximel-fumarátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
360 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula (3 × 120 db)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
A kapszulákat ne törje szét és ne rágja össze.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvességmegkötőt ne nyelje le.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1585/001 120 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
EU/1/21/1585/002 360 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Vumerity

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vumerity 231 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
diroximel-fumarát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

231 mg diroximel-fumarátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
A kapszulákat ne törje szét és ne rágja össze.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvességmegkötőt ne nyelje le.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1585/001 120 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula
EU/1/21/1585/002 360 db gyomornedv-ellenálló kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Vumerity 231 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszula diroximel-fumarát

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Vumerity és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vumerity szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vumerity-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vumerity-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vumerity és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Vumerity?

A Vumerity hatóanyaga a diroximel-fumarát.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Vumerity?

A Vumerity a relapszáló-remittáló szklerózis multiplex (SM) kezelésére szolgál felnőtt betegeknél. Az SM tartósan fennálló állapot, amelyben az immunrendszer (a szervezet természetes védekezőrendszere) rosszul működik, és megtámadja a központi idegrendszer részeit (az agyat, a gerincvelőt és a szem látóidegét), és ezzel olyan gyulladást okoz, amely károsítja az idegeket és az azokat körülvevő védőréteget. A relapszáló-remittáló SM jellemzője az idegrendszerre kifejtett támadások ismétlődő kiújulása (relapszusok). A tünetek minden betegnél mások lehetnek, de jellemző a járás zavara, az egyensúlyérzés zavara és a látászavarok (például homályos vagy kettős látás). A relapszus végén ezek a tünetek teljesen elmúlhatnak, de néhány panasz maradandó lehet.

Hogyan hat a Vumerity?

A gyógyszer valószínűleg úgy hat, hogy fokozza egy „Nrf2” nevű fehérje hatását, amely olyan géneket szabályoz, amelyek a sejteket a károsodástól védő „antioxidánsokat” termelnek. Ez elősegíti az immunrendszer működésének szabályozását, és csökkenti az agy és a gerincvelő károsodását.

2. Tudnivalók a Vumerity szedése előtt

Ne szedje a Vumerity-t

- ha allergiás a diroximel-fumarátra, az azzal rokon hatóanyagokra (amelyeket fumarátoknak vagy fumársav-észtereknek neveznek) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- **ha Ön feltételezhetően vagy igazoltan a progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) nevű, ritka agyi fertőzésben szenved.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Vumerity hatással lehet a **fehérvérsejtszámra**, a **vesére** és a **májra**. Mielőtt elkezdi szedni a Vumerity-t, kezelőorvosa vérvizsgálattal meg fogja állapítani a vérében levő fehérvérsejtek számát, és ellenőrizni fogja, hogy a veséje és a mája megfelelően működik-e. A kezelés folyamán kezelőorvosa bizonyos időközönként el fogja végezni ezeket a vizsgálatokat. Ha az Ön fehérvérsejtszáma csökken a kezelés alatt, kezelőorvosa megfontolhatja további vizsgálatok elvégzését vagy a kezelés leállítását.

Ha úgy gondolja, hogy SM-betegsége rosszabbodik (például gyengeség vagy látászavar lép fel), vagy ha bármilyen új tünetet tapasztal, azonnal beszéljen kezelőorvosával, mivel ezek a progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) nevű, ritka agyi fertőzés tünetei lehetnek. A PML súlyos betegség, amely súlyos egészségkárosodáshoz vagy halálhoz vezethet. Olvassa el a „A PML és a csökkent limfocitaszám” című részben leírt információkat a betegájékoztató 4. pontjában.

A Vumerity szedése előtt **tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Önnek:

- súlyos **fertőzése** (például tüdőgyulladása) van;
- súlyos **vesebetegsége** van;
- súlyos **májbetegsége** van;
- **gyomorbetegsége** vagy **bélbetegsége** van.

A kipirulás (az arc vagy a test bőrének kipirosodása) gyakori mellékhatás. A további tünetekkel járó súlyos kipirulás súlyos allergiás reakció jele lehet, és néhány betegnél már előfordult – lásd a „Súlyos allergiás reakciók” című részt a betegájékoztató 4. pontjában. Beszéljen kezelőorvosával, ha a kipirulás problémát okoz Önnek, mert lehet, hogy kezelőorvosa tud gyógyszert adni ennek kezelésére.

A Vumerity súlyos allergiás reakciót, úgynevezett túlérzékenységi reakciót okozhat. Önnek ismernie kell az összes fontos jelet és tünetet, amelyre a Vumerity szedése alatt figyelnie kell. Olvassa el a „Súlyos allergiás reakciók” című részben leírt információkat a betegájékoztató 4. pontjában.

A Vumerity-kezelés alatt övsömör (*herpesz zoster*) alakulhat ki. Egyes esetekben súlyos szövődmények fordultak elő. Azonnal **tájékoztassa kezelőorvosát**, ha azt gyanítja, hogy övsömör tüneteit tapasztalja. Ezek a tünetek a betegájékoztató 4. pontjában vannak felsorolva.

Egy ritka, de súlyos vesebetegségről (Fanconi-szindróma) számoltak be egy diroximel-fumaráttal rokon hatóanyagokat (dimetil-fumarát más fumársav-észterekkel kombinációban) tartalmazó gyógyszer szedése esetén. Ha azt tapasztalja, hogy nagyobb mennyiségű vizeletet ürít, szomjasabb vagy a szokásosnál többet iszik, vagy izmai gyengébbnek tűnnek, csonttörést szenved, vagy csak fájdalmai vannak, a lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával, hogy ezeket kivizsgálhassa.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható gyermekeknek és serdülőknek, ugyanis korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre arról, hogy a Vumerity mennyire biztonságos és hatásos ebben a betegcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Vumerity

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett gyógyszereiről, különös tekintettel a következőkre:

- **fumársav-észtereket** (fumarátokat) tartalmazó gyógyszerek;
- **a szervezet védekezőrendszerére ható gyógyszerek**, beleértve a **kemoterápiás szereket**, az **immunrendszer működését gátló** vagy az **SM kezelésére szolgáló más gyógyszereket** is;
- **a vesére ható gyógyszerek**, beleértve bizonyos **antibiotikumokat** (például *aminoglikozidok*, amelyek a fertőzések kezelésére szolgálnak), **„vízhajtókat”** (*diuretikumokat*), **bizonyos fajtájú fájdalomcsillapítókat** (például ibuprofént és más hasonló gyulladásgátlókat, valamint vény

- nélkül kapható gyógyszereket) és a **lítium**tartalmú gyógyszereket is;
- Ha a Vumerity szedése közben bizonyos fajtájú védőoltásokat (*élő kórokozókat tartalmazó vakcinákat*) kap, fertőzés alakulhat ki Önnél, ezért ezt el kell kerülni. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy más típusú védőoltásokat (*élő kórokozókat nem tartalmazó vakcinákat*) kaphat-e.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

Ne alkalmazza a Vumerity-t, ha Ön terhes, hacsak meg nem beszélte ezt kezelőorvosával. Erre azért van szükség, mert a Vumerity károsíthatja a magzatot. Ha Ön fogamzóképes, megbízható fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a diroximel-fumarát vagy anyagcseretermékei bekerülnek-e az anyatejbe. Kezelőorvosa segít majd eldönteni, hogy a szoptatást vagy a Vumerity alkalmazását függessze fel. Ennek során felméri, hogy mekkora előnnyel jár gyermeke számára a szoptatás, és hogy Önnek mekkora előnye származik a kezelésből.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vumerity várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell szedni a Vumerity-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Kezdő adag

Az ajánlott kezdő adag 231 mg (egy darab kapszula) naponta kétszer.
Ezt a kezdő adagot szedje az első 7 nap során, ezután szedje a fenntartó adagot.

Fenntartó adag

Az ajánlott fenntartó adag 462 mg (két darab kapszula) naponta kétszer.

A Vumerity szájon át alkalmazandó.

A kapszulákat egészben nyelje le, vízzel. A kapszulákat ne törje szét és ne rágja össze, illetve a kapszula tartalmát ne szórja ételre, mert ez fokozhatja bizonyos mellékhatások kialakulását.

A Vumerity étkezés közben vagy éhgyomorra is bevehető. Ha mellékhatások jelentkeznek, például kipirulás vagy emésztőrendszeri problémák, akkor az étkezés közbeni bevétel csökkentheti ezeket a tüneteket.

Ha az előírtnál több Vumerity-t vett be

Ha túl sok kapszulát vett be, **azonnal beszéljen kezelőorvosával**. Az alábbi, 4. pontban leírt mellékhatásokhoz hasonló tüneteket észlelhet.

Ha elfelejtette bevenni a Vumerity-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Amennyiben a következő tervezett adag bevétele legalább 4 óra múlva esedékes, beveheti a kimaradt adagot. Ellenkező esetben hagyja ki a kimaradt adagot, és a szokásos időben vegye be a következő tervezett adagját.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

A PML és a csökkent limfocitaszám

A PML gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg (nem ismert).

A Vumerity csökkentheti a limfocitaszámot (a fehérvérsejtek egyik fajtája). Az alacsony fehérvérsejtszám miatt fokozódhat a fertőzések, köztük egy ritka agyi fertőzés, az úgynevezett progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) kockázata. A PML súlyos egészségkárosodáshoz vagy halálhoz vezethet. A PML egy rokon gyógyszerrel, a dimetil-fumaráttal végzett 1–5 év kezelés után alakult ki, ezért kezelőorvosának a kezelés során továbbra is ellenőriznie kell az Ön fehérvérsejtszámát, és Önnek figyelnie kell a PML lent leírt lehetséges tüneteit. A PML kockázata nagyobb lehet, ha Ön korábban a szervezete immunrendszerének működését gátló gyógyszert szedett.

A PML tünetei hasonlóak lehetnek az SM-relapszushoz. A tünetek közé a következők tartozhatnak: a test újonnan kialakuló vagy rosszabbodó féloldali gyengesége, ügyetlenség, a látás, a gondolkodás, az emlékezet változásai, zavartság vagy személyiségváltozás, beszédzavar vagy kommunikációs nehézség, amelyek több napig is tarthatnak.

Ezért nagyon fontos, hogy a lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy SM-betegsége rosszabbodik, vagy ha bármilyen új tünetet észlel a Vumerity-kezelés során. Továbbá, beszéljen partnerével vagy gondozójával, és tájékoztassa őket a kezeléséről. Olyan tünetek is kialakulhatnak, amelyeket Ön nem vesz észre.

→ Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a felsorolt tünetek bármelyikét észleli.

Súlyos allergiás reakciók

A súlyos allergiás reakciók gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg (nem ismert).

A kipirulás egy nagyon gyakori mellékhatás. Súlyos allergiás reakciót (*anafilaxia*) jelezhet azonban, ha a kipirulást vörös bőrkiütés vagy csalánkiütés megjelenése kíséri, és az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- az arc, az ajak, a száj vagy a nyelv duzzanata (*angioödéma*);
- zihálás, légzési nehézség vagy légszomj (*diszpnoé, hipoxia*);
- szédülés vagy eszméletvesztés (*hipotenzió*).

→ Hagyja abba a Vumerity szedését, és azonnal forduljon orvoshoz.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- az arc vagy a test kipirulása, melegség, illetve forróság érzése, vagy égő érzés vagy viszketés;
- hasmenés;
- hányinger;
- hasi vagy gyomortáji fájdalom.

A ketonoknak nevezett, a szervezet által természetes úton előállított anyagok nagyon gyakran megjelennek a Vumerity-vel kezelt betegek vizeletében.

Beszéljen kezelőorvosával arról, hogyan kezelje ezeket a mellékhatásokat. Kezelőorvosa csökkentheti az adagját. Ne csökkentse az adagját, hacsak kezelőorvosa nem utasítja erre.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a belek hámrétegének gyulladása (*gasztroenteritisz*);
- hányás;
- emésztési zavar (*diszpepszia*);
- a gyomornyálkahártya gyulladása (*gasztritisz*);
- emésztőrendszeri zavar;
- égő érzés;
- hőhullám, melegségérzet;
- bőrviszketés (*pruritusz*);
- bőrkiütés;
- rózsaszín vagy piros foltok a bőrön (*eritéma*);
- hajhullás (*alopécia*).

Mellékhatások, amelyek a vérvizsgálatok vagy vizeletvizsgálatok eredményeiben jelentkezhetnek

- fehérje (*albumin*) a vizeletben (*fehérjevizelés*);
- a májenzimek (*GPT [ALAT], GOT [ASAT]*) szintjének megemelkedése a vérben;
- alacsony fehérvérsejtszám a vérben (*limfopénia, leukopénia*). A fehérvérsejtek számának csökkenése azt jelentheti, hogy a szervezete kevésbé tudja leküzdeni a fertőzéseket. Ha súlyos fertőzése, például tüdőgyulladása van, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- allergiás reakciók (*túlérzékenység*);
- a vérlemezkék számának csökkenése.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- gyógyszer okozta májkárosodás és a vérvizsgálatok során vizsgált májenzimszintek emelkedése (*glutamát-piruvát-transzamináz, más néven alanin-aminotranszferáz vagy glutamát-oxálacetát-transzamináz, más néven aszpartát-aminotranszferáz a bilirubinnal együtt*).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- övsömör (*herpesz zoster*) a következő tünetekkel: hólyagok, égő, viszkető érzés vagy fájdalom a bőrön, jellemzően a felsőtest vagy az arc egyik oldalán, valamint egyéb tünetek, például a fertőzés korai szakaszában a láz és a gyengeség, amelyet zsibbadás, viszketés vagy erős fájdalommal járó vörös foltok megjelenése követ;
- orrfolyás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található

elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vumerity-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert.
A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vumerity?

A készítmény **hatóanyaga** a diroximel-fumarát.

231 mg diroximel-fumarátot tartalmaz gyomornedv-ellenálló kemény kapszulánként.

Egyéb összetevők: kapszulatartalom: A-típusú metakrilsav–etil-akrilát-kopolimer (1:1), A-típusú kroszpovidon, mikrokristályos cellulóz; vízmentes kolloid szilícium-dioxid, trietil-citrát, talkum, magnézium-sztearát; kapszulahéj: hipromellóz, titán-dioxid (E171), kálium-klorid, karagén; kapszulafelirat: fekete vas-oxid (E172), sellak, kálium-hidroxid.

Milyen a Vumerity külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vumerity 231 mg gyomornedv-ellenálló kemény kapszulák fehérek és fekete tintával nyomtatott „DRF 231 mg” jelöléssel vannak ellátva.

A Vumerity 120 darab vagy 360 darab (3 × 120 darab) kapszulát tartalmazó csomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

ЕВОФАРМА ЕООД
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

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 9880

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.