BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vumerity 231 mg hårde enterokapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård enterokapsel indeholder 231 mg diroximelfumarat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård enterokapsel

Hvid kapsel, størrelse 0 (cirka 22 mm lang), præget med 'DRF 231 mg' med sort blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vumerity er indiceret til behandling af voksne patienter med relapsing-remitterende multipel sklerose (se pkt. 5.1 for vigtig information om, hos hvilke patienter der er konstateret effekt).

4.2 Dosering og administration

Behandling skal påbegyndes under supervision af en læge med erfaring i behandling af multipel sklerose.

<u>Dosering</u>

Startdosis er 231 mg to gange dagligt. Efter 7 dage øges dosis til den anbefalede vedligeholdelsesdosis på 462 mg to gange dagligt (se pkt. 4.4).

Midlertidige dosisreduktioner til 231 mg to gange dagligt kan reducere forekomsten af rødme og gastrointestinale bivirkninger. Den anbefalede dosis på 462 mg to gange dagligt bør genoptages inden for 1 måned.

Hvis en patient glemmer en dosis, må der ikke tages en dobbeltdosis. Patienten må kun tage den glemte dosis, hvis doserne kan tages med 4 timers mellemrum. Ellers skal patienten vente indtil den næste planlagte dosis.

Særlige populationer

Ældre

Baseret på ikke-kontrollerede studiedata synes diroximelfumarats sikkerhedsprofil hos patienter ≥ 55 år at være sammenlignelig med patienter < 55 år. Der foreligger begrænsede data fra de kliniske studier med diroximelfumarat hos patienter fra 65 år og derover, og studierne inkluderede ikke et tilstrækkeligt antal patienter i alderen 65 år og derover til at kunne fastslå, om de reagerer anderledes end yngre patienter (se pkt. 5.2). Baseret på det aktive stofs virkningsmekanisme er der intet teoretisk grundlag for, at dosisjustering hos ældre er nødvendig.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Diroximelfumarats langtidssikkerhed er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Diroximelfumarat er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Vumeritys sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 10 til under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Det er ikke relevant at bruge Vumerity til børn under 10 år til indikationen relapsing-remitterende multipel sklerose.

Administration

Til oral anvendelse.

Vumerity skal sluges hel og intakt. Kapslerne må ikke knuses eller tygges, og indholdet må ikke strøs på mad, da kapslens syreresistente overtræk forebygger gastrointestinal irritation.

Vumerity kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2). Hos de patienter, der måtte opleve rødme eller gastrointestinale bivirkninger, kan indtagelse sammen med mad forbedre tolerancen (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for andre fumarsyreestere (se pkt. 4.5).
Formodet eller bekræftet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Diroximelfumarat og dimethylfumarat metaboliseres til monomethylfumarat ved oral administration (se pkt. 5.2). Risiciene forbundet med diroximelfumarat forventes at være tilsvarende dem, der er rapporteret for dimethylfumarat, selvom ikke alle risici angivet nedenfor er observeret specifikt med diroximelfumarat.

Blodprøver/laboratorietests

Der er set ændringer i laboratorieværdier på nyreparametre i kliniske studier hos patienter behandlet med dimethylfumarat (se pkt. 4.8). Den kliniske betydning af disse ændringer kendes ikke. Vurdering af nyrefunktion (f.eks. kreatinin, blodureanitrogen og urinundersøgelse) anbefales inden behandlingsstart med Vumerity, 3 og 6 måneder efter behandlingsstart og derefter hver 6. til 12. måned samt på klinisk indikation.

Lægemiddelinduceret leverskade, herunder forhøjede leverenzymer (≥ 3 x øvre normalgrænse, *upper limit of normal* (ULN)) og forhøjede niveauer af total bilirubin (≥ 2 x ULN), kan forekomme som følge af behandling med dimethylfumarat. Dette kan opstå umiddelbart, efter adskillige uger eller efter længere tid. Det er observeret, at bivirkningerne ophørte efter seponering af behandlingen. En vurdering af niveauerne af serum-aminotransferaser (f.eks. alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT)) og total bilirubin anbefales før behandlingsstart og under behandlingen, efter klinisk indikation.

Patienter behandlet med diroximelfumarat kan udvikle lymfopeni (se pkt. 4.8). Inden behandling skal der foretages en aktuel komplet blodtælling, der inkluderer lymfocytter. Hvis lymfocyttallet ligger under normalområdet, skal en grundig evaluering af mulige årsager være gennemført, før behandlingen indledes. Vumerity er ikke blevet undersøgt hos patienter med eksisterende lave lymfocyttal, og der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter. Behandling bør ikke påbegyndes hos patienter med svær lymfopeni (lymfocyttal < 0,5 x 10^9/l).

Efter behandlingsstart skal der foretages komplet blodtælling, der inkluderer lymfocytter, hver 3. måned.

På grund af en øget risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) anbefales særlig overvågning af patienter med lymfopeni som følger:

- Behandling bør seponeres hos patienter med langvarig, svær lymfopeni (lymfocyttal < 0,5 x 10^9/l), der varer i mere end 6 måneder.
- Benefit/risk-forholdet ved behandlingen hos patienter med vedvarende moderat nedsat absolut lymfocyttal ≥ 0,5 x 10^9/l til < 0,8 x 10^9/l, der varer mere end 6 måneder, skal revurderes.
- Hos patienter med lymfocyttal under nedre normalgrænse (LLN) som fastsat i den lokale laboratoriereference anbefales regelmæssig kontrol af det absolutte lymfocyttal. Øvrige faktorer, der kan øge den individuelle PML-risiko yderligere, bør overvejes (se underpunktet om PML nedenfor).

Lymfocyttallene skal følges indtil normalisering (se pkt. 5.1). Efter normalisering, og hvis der ikke er andre behandlingsmuligheder, skal beslutningen om at genstarte behandlingen med Vumerity efter behandlingsafbrydelse baseres på et klinisk skøn.

<u>Magnetisk resonansskanning (MR-skanning)</u>

Før behandlingen indledes, skal en *baseline*-MR-skanning være til rådighed (sædvanligvis inden for 3 måneder) som reference. Behovet for yderligere MR-scanning bør overvejes i overensstemmelse med nationale og lokale anbefalinger. MR-billeddiagnostik kan overvejes som en del af en nøjere overvågning af patienter, der menes at have en øget risiko for PML. Skulle der være klinisk mistanke om PML, skal MR-skanning foretages med det samme til diagnostisk formål.

<u>Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)</u>

Der er indberettet PML hos patienter behandlet med dimethylfumarat (se pkt. 4.8). PML er en opportunistisk infektion, forårsaget af John Cunningham-virus (JCV). PML kan være dødelig eller resultere i svær invaliditet.

Der er observeret tilfælde af PML ved behandling med dimethylfumarat og andre lægemidler, der indeholder fumarater, hos patienter med lymfopeni (lymfocyttal under nedre normalgrænse [*lower limit of normal*, LLN]). Moderat til svær, langvarig lymfopeni synes at øge risikoen for PML med dimethylfumarat. Dog kan risikoen ikke udelukkes hos patienter med let lymfopeni.

Øvrige faktorer, der kan bidrage til en øget risiko for PML i forbindelse med lymfopeni, er:

- varigheden af behandlingen med Vumerity. Der er forekommet tilfælde af PML efter cirka 1 til 5 års behandling med dimethylfumarat, selvom det nøjagtige forhold med behandlingsvarigheden er ukendt.
- udtalte fald i CD4+ og især i CD8+ T-celletal, som er vigtige for immunforsvaret (se pkt. 4.8), og
- tidligere immunsuppressiv eller immunmodulatorisk behandling (se nedenfor).

Læger skal evaluere deres patienter for at afgøre, om symptomerne indikerer neurologisk dysfunktion, og, hvis dette er tilfældet, om disse symptomer er typiske for MS eller kan være tegn på PML.

Ved det første tegn eller symptom, der tyder på PML, bør Vumerity seponeres, og der skal udføres

passende diagnostiske evalueringer, herunder undersøgelse af cerebrospinalvæsken for JCV-DNA ved hjælp af den kvantitative PCR-teknik (*Polymerase Chain Reaction*). Symptomerne på PML kan ligne et MS-attak. Typiske symptomer forbundet med PML er forskellige, udvikles i løbet af dage eller uger og omfatter progressiv svaghed i den ene side af kroppen eller klodsethed af lemmer, synsforstyrrelser og ændret tankegang, hukommelse og orientering, hvilket fører til forvirring og personlighedsændringer. Læger skal navnlig være opmærksomme på symptomer, der tyder på PML, som patienten muligvis ikke selv bemærker. Patienten skal også rådgives om at informere sin partner eller omsorgspersoner om behandlingen, da de kan bemærke symptomer, som patienten ikke selv er klar over.

PML kan kun opstå, hvis patienten har JCV-infektion. Man skal være opmærksom på, at det ikke er undersøgt, om lymfopeni har indflydelse på nøjagtigheden af testning af serum for anti-JVC-antistoffer hos patienter behandlet med dimethylfumarat eller Vumerity. Det skal også bemærkes, at en negativ anti-JVC-antistoftest (ved tilstedeværelsen af normale lymfocyttal) ikke udelukker muligheden for senere JCV-infektion.

Hvis en patient udvikler PML, skal Vumerity seponeres permanent.

Tidligere behandling med immunsuppressive eller immunmodulerende præparater

Der er ikke udført studier, som evaluerer diroximelfumarats virkning og sikkerhed hos patienter, der er skiftet fra andre sygdomsmodificerende behandlinger. Det er muligt, at tidligere immunsuppressiv behandling kan have indflydelse på udviklingen af PML hos patienter.

Der er observeret tilfælde af PML hos patienter, der tidligere havde været i behandling med natalizumab, som er kendt for at medføre en risiko for udvikling af PML. Læger bør være opmærksomme på, at tilfælde af PML, der optræder kort tid efter seponering af natalizumab, ikke nødvendigvis er ledsaget af lymfopeni.

Endvidere er størstedelen af bekræftede PML-tilfælde i forbindelse med dimethylfumarat indtruffet hos patienter, der tidligere har gennemgået immunmodulerende behandling.

Når patienter skifter fra en anden sygdomsmodificerende behandling til Vumerity, skal den anden terapis halveringstid og virkningsmekanisme tages i betragtning for at undgå en additiv immuneffekt og samtidig nedsætte risikoen for reaktivering af MS. Det anbefales at foretage en komplet blodtælling, før behandling indledes og regelmæssigt under behandlingen (se Blodprøver/laboratorietests ovenfor).

Svært nedsat nyrefunktion

Diroximelfumarats langtidssikkerhed er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Derfor skal der udvises forsigtighed, når behandling overvejes hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Svært nedsat leverfunktion

Diroximelfumarat er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Derfor skal der udvises forsigtighed, når behandling overvejes hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Alvorlig, aktiv gastrointestinal sygdom

Diroximelfumarat er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig, aktiv gastrointestinal sygdom. Derfor skal der udvises forsigtighed, når behandling overvejes hos disse patienter.

Rødme

I kliniske pivotalstudier med dimethylfumarat oplevede 3 ud af i alt 2.560 patienter behandlet med dimethylfumarat alvorlig rødme, der formodentlig var overfølsomheds- eller anafylaktoide reaktioner. Bivirkningerne var ikke livstruende, men førte til indlæggelse. Ordinerende læger og patienter skal være opmærksomme på dette i tilfælde af svær rødme med Vumerity (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8).

Data fra studier med raske frivillige tyder på, at rødme relateret til dimethylfumarat sandsynligvis er medieret via prostaglandin. Et kort behandlingsforløb med 75 mg acetylsalicylsyre uden entero-overtræk kan gavne patienter, der er påvirket af intolerabel rødme (se pkt. 4.5). I to studier med raske frivillige blev forekomsten og sværhedsgraden af rødme reduceret i doseringsperioden.

Analfylaktiske reaktioner

Tilfælde med anafylaksi/anafylaktoide reaktioner er blevet rapporteret efter administration af dimethylfumarat hos patienter efter markedsføringen. Symptomerne kan inkludere dyspnø, hypoksi, hypotension, angioødem, udslæt eller nældefeber. Mekanismen bag anafylaksi induceret af dimethylfumarat er ikke kendt. Generelt opstår disse reaktioner efter den første dosis, men de kan også opstå når som helst i løbet af behandlingen og kan være alvorlige og livstruende. Patienterne skal informeres om, at de skal afbryde behandlingen med Vumerity og straks søge lægehjælp, hvis de oplever tegn eller symptomer på anafylaksi. Behandlingen må ikke genoptages (se pkt. 4.8).

Infektioner

I de placebokontrollerede fase 3-studier med dimethylfumarat var forekomsten af infektioner (60 % *versus* 58 %) og alvorlige infektioner (2 % *versus* 2 %) sammenlignelig hos patienter behandlet med henholdsvis dimethylfumarat eller placebo.

Diroximelfumarat har immunmodulerende egenskaber (se pkt. 5.1).

Patienter, der får Vumerity, skal informeres om at indberette symptomer på infektioner til en læge. Hvis patienten udvikler en alvorlig infektion, skal seponering af behandlingen overvejes og fordele og risici skal revurderes, før behandlingen genoptages. Patienter med alvorlige infektioner bør ikke starte behandling, før infektionen/infektionerne er overstået.

Der blev ikke observeret øget forekomst af alvorlige infektioner hos patienter behandlet med dimethylfumarat med lymfocyttal < 0,8 x 10^9/l eller < 0,5 x 10^9/l (se pkt. 4.8). Hvis behandling med Vumerity fortsættes hos patienter med moderat til svær, langvarig lymfopeni, kan risikoen for en opportunistisk infektion, herunder PML, ikke udelukkes (se underafsnittet om PML).

Herpes zoster-infektioner

Der er forekommet tilfælde af herpes zoster med diroximelfumarat og dimethylfumarat. De fleste af tilfældene med dimethylfumarat var ikke alvorlige, men der er indberettet alvorlige tilfælde, herunder dissemineret herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, neurologisk herpes zoster-infektion, herpes zoster-meningoencefalitis og herpes zoster-meningomyelitis. Disse tilfælde kan forekomme når som helst under behandlingen. Overvåg patienter for tegn og symptomer på herpes zoster, især hvis der er rapporteret samtidig lymfocytopeni. Dersom der forekommer herpes zoster, skal der administreres en egnet behandling mod herpes zoster. Overvej at pausere behandlingen hos patienter med alvorlige infektioner, indtil infektionen er overstået (se pkt. 4.8).

Påbegyndelse af behandlingen

Behandlingen skal startes gradvist for at reducere forekomsten af rødme og gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.2).

Fanconis syndrom

Der er indberettet tilfælde af Fanconis syndrom for et lægemiddel indeholdende dimethylfumarat i kombination med andre fumarsyreestere. En tidlig diagnosticering af Fanconis syndrom og seponering af Vumerity-behandlingen er vigtig for at forhindre opståen af nedsat nyrefunktion og osteomalaci, da syndromet normalt er reversibelt. De vigtigste tegn er proteinuri, glukosuri (med normale blodsukkerniveauer), hyperaminoaciduri og fosfaturi (muligvis samtidigt med hypofosfatæmi). Progression kan omfatte symptomer såsom polyuri, polydipsi og proksimal muskelsvaghed. I sjældne tilfælde kan der forekomme hypofosfatæmisk osteomalaci med ikke-lokaliserede knoglesmerter, forhøjet alkalisk fosfatase i serum og stress-frakturer. Det skal fremhæves, at Fanconis syndrom kan forekomme uden forhøjede kreatininniveauer eller lav glomerulær filtrationshastighed. I tilfælde af uklare symptomer bør Fanconis syndrom overvejes, og passende undersøgelser foretages.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Under behandlingen bør samtidig brug af andre fumarsyreestere (topiske eller systemiske) undgås.

Vumerity bør ikke administreres samtidig med dimethylfumarat.

Der blev ikke identificeret potentielle risici for interaktion i *in vitro*- og/eller *in vivo*-studier af hæmning af transportører, i *in vitro*-studier af CYP-hæmning og -induktion, eller studier af diroximelfumarat og dets hyppigst forekommende metabolitters proteinbinding, aktive metabolit monomethylfumarat (MMF) og inaktive metabolit 2-hydroxyethyl succinimid (HES).

Selvom det ikke er undersøgt med diroximelfumarat, viste *in vitro*-studier af CYP-induktion ikke interaktion mellem dimethylfumarat og orale kontraceptiva. I et *in vivo*-studie medførte samtidig administration af dimethylfumarat og et oralt kontraceptivum af kombinationstypen (norgestimat og etinylestradiol) ingen relevant ændring i virkningen af det orale kontraceptivum. Der er ikke udført interaktionsstudier med orale kontraceptiva med andre progestogener, men det forventes ikke, at diroximelfumarat påvirker deres virkning.

Diroximelfumarat er ikke blevet undersøgt i kombination med anti-neoplastiske eller immunsuppressive terapier, og der skal derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration. I kliniske studier af MS blev samtidig kortvarig, intravenøs kortikosteroidbehandling af attakker ikke forbundet med en klinisk relevant stigning i infektioner.

Samtidig administration af ikke-levende vacciner i henhold til nationale vaccinationsprogrammer kan overvejes under behandling med Vumerity. I et klinisk studie med deltagelse af i alt 71 patienter med relapsing-remitterende multipel sklerose (RRMS), som fik 240 mg dimethylfumarat to gange dagligt i mindst 6 måneder (n=38) eller ikke-pegyleret interferon i mindst 3 måneder (n=33), sås et sammenligneligt immunrespons (defineret som en ≥ fordobling af titer fra før til efter vaccinationen) over for tetanustoksoid (recall-antigen) og en konjugeret meningokok C polysaccharid-vaccine (neoantigen). Immunresponset over for forskellige serotyper af en ukonjugeret 23-valent pneumokok polysaccharid-vaccine (T-celle-uafhængigt antigen) varierede imidlertid i begge behandlingsgrupper. Et positivt immunrespons defineret som en ≥ firedobling af antistoftiter over for de tre vacciner, blev opnået hos færre patienter i begge behandlingsgrupper. Der sås små numeriske forskelle i responset over for tetanustoksoid og pheumokok serotype 3-polysaccharid i ikke-pegyleret interferons favør.

Der foreligger ingen kliniske data om virkning og sikkerhed ved levende, svækkede vacciner hos patienter, der tager Vumerity. Levende vacciner kan medføre en øget risiko for klinisk infektion og bør ikke gives til patienter, medmindre denne potentielle risiko i ganske særlige tilfælde anses for at blive opvejet af risikoen for den enkelte ved ikke at blive vaccineret.

Evidens fra studier med raske frivillige tyder på, at rødme relateret til dimethylfumarat sandsynligvis er medieret via prostaglandin. I to studier med raske frivillige, der fik dimethylfumarat, medførte administration af 325 mg (eller ækvivalent hermed) acetylsalicylsyre uden entero-overtræk, 30 minutter før dimethylfumarat, med administration i henholdsvis 4 dage og 4 uger, ikke en ændring i

dimethylfumarats farmakokinetiske profil. Det bør overvejes, om der er potentielle risici i forbindelse med acetylsalicylsyrebehandling før samtidig administration af Vumerity hos patienter med relapsing-remitterende MS. Langvarig (> 4 uger) vedvarende brug af acetylsalicylsyre er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler (såsom aminoglykosider, diuretika, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler eller lithium) kan øge risikoen for renale bivirkninger (f.eks. proteinuri, se pkt. 4.8) hos patienter, der tager Vumerity (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af diroximelfumarat til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Vumerity bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.5). Vumerity bør kun anvendes under graviditet, hvis det er strengt nødvendigt, og den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om diroximelfumarat eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Vumerity skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningerne af Vumerity på fertiliteten hos mennesker. Data fra dyrestudier med diroximelfumarat viste ingen nedsat fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vumerity påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Ved oral administration metaboliseres diroximelfumarat og dimethylfumarat hurtigt til monomethylfumarat, før de når systemkredsløbet, bivirkningerne er sammenlignelige, når de er metaboliseret.

De hyppigste bivirkninger med dimethylfumarat var rødme (35 %) og gastrointestinale hændelser (dvs. diarré 14 %, kvalme 12 %, abdominalsmerter 10 % og smerter i den øverste del af abdomen 10 %). De hyppigst rapporterede bivirkninger, som førte til seponering hos patienter behandlet med dimethylfumarat, var rødme (3 %) og gastrointestinale hændelser (4 %).

Angivelse af bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, som blev rapporteret hyppigere hos patienter behandlet med dimethylfumarat sammenlignet med patienter behandlet med placebo fra to placebokontrollerede, kliniske fase 3-pivotalstudier og erfaringer efter markedsføring, er angivet i tabel 1.

Bivirkningerne er angivet med MedDRA-foretrukne termer i henhold til MedDRA-systemorganklassen (SOC). Forekomsten af bivirkninger nedenfor udtrykkes i henhold til følgende kategorier: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger

MedDRA-systemorganklasse	**Bivirkning**	**Hyppighedskategori**
Infektioner og parasitære sygdomme	Gastroenteritis	Almindelig
	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)[1]	Ikke kendt
	Herpes zoster[1]	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Lymfopeni[1, 2]	Almindelig
	Leukopeni	Almindelig
	Trombocytopeni	Ikke almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed	Ikke almindelig
	Anafylaksi	Ikke kendt
	Dyspnø	Ikke kendt
	Hypoksi	Ikke kendt
	Hypotension	Ikke kendt
	Angioødem	Ikke kendt
Nervesystemet	Brændende fornemmelse	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Rødme[1]	Meget almindelig
	Hedeture	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Rhinorrhoea	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig
	Kvalme	Meget almindelig
	Smerter i den øverste del af abdomen	Meget almindelig
	Abdominalsmerter	Meget almindelig
	Opkastning	Almindelig
	Dyspepsi	Almindelig
	Gastritis	Almindelig
	Gastrointestinale gener	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjet aspartataminotransferase[1]	Almindelig
	Forhøjet alaninaminotransferase[1]	Almindelig
	Lægemiddelinduceret leverskade	Sjælden
Hud og subkutant væv	Pruritus	Almindelig
	Udslæt	Almindelig
	Erytem	Almindelig
	Alopeci	Almindelig
Nyrer og urinveje	Proteinuri	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Varmefølelse	Almindelig
Undersøgelser	Ketoner i urinen	Meget almindelig
	Albuminuri	Almindelig
	Nedsat antal hvide blodlegemer	Almindelig

[1] Se 'Beskrivelse af udvalgte bivirkninger' for yderligere oplysninger

[2] Lymfopeni blev rapporteret med hyppigheden "meget almindelig" i et ublindet, ikke-kontrolleret fase 3-studie med diroximelfumarat

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Rødme

I de placebokontrollerede studier med dimethylfumarat var hyppigheden af rødme (34 % *versus* 5 %) og hedeture (7 % *versus* 2 %) højere hos patienter behandlet med dimethylfumarat 240 mg to gange dagligt sammenlignet med placebo. Rødme beskrives sædvanligvis som rødme eller hedeture, men kan omfatte andre hændelser (f.eks. varme, rødlige pletter, kløe og brændende fornemmelse). Hændelser med rødme er tilbøjelige til at starte tidligt under behandlingen (primært den første måned), og hos patienter, som oplever rødme, kan hændelserne optræde med mellemrum under hele behandlingen med dimethylfumarat. Hos patienter med rødme var bivirkningen let til moderat hos flertallet. I alt 3 % af patienterne behandlet med dimethylfumarat afbrød behandlingen pga. rødme. Hyppigheden af alvorlig rødme, som kan kendetegnes ved generaliseret erytem, udslæt og/eller pruritus, blev set hos under 1 % af patienterne behandlet med dimethylfumarat (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

I det dobbeltblindede fase III-studie med diroximelfumarat (se pkt. 5.1) blev der rapporteret rødme og hedeture hos 32,8 % og 1,6 % af patienterne behandlet med diroximelfumarat og hos 40,6 % og 0,8 % af patienterne behandlet med dimethylfumarat. Der var ingen alvorlige hændelser med rødme eller seponering på grund af rødme.

Mave-tarm-kanalen

Hyppigheden af gastrointestinale hændelser (f.eks. diarré [14 % *versus* 10 %], kvalme [12 % *versus* 9 %], øvre abdominalsmerter [10 % *versus* 6 %], abdominalsmerter [9 % *versus* 4 %], opkastning [8 % *versus* 5 %] og dyspepsi [5 % *versus* 3 %]) var højere hos de patienter, der fik dimethylfumarat sammenlignet med placebo. Gastrointestinale hændelser er tilbøjelige til at begynde tidligt i behandlingen (primært den første måned) og kan hos patienter, som får gastrointestinale hændelser, optræde med mellemrum under hele behandlingen med dimethylfumarat. Hos hovedparten af de patienter, der fik gastrointestinale hændelser, var sværhedsgraden let til moderat. 4 % af patienterne behandlet med dimethylfumarat afbrød behandlingen pga. gastrointestinale hændelser. Alvorlige gastrointestinale hændelser, herunder gastroenteritis og gastritis, blev set hos 1 % af patienterne behandlet med dimethylfumarat (se pkt. 4.4).

Gastrointestinale bivirkninger rapporteret i det klinisk studie med diroximelfumarat og dimethylfumarat er anført i pkt. 5.1.

Leverfunktion

Baseret på data fra placebokontrollerede studier med dimethylfumarat havde størstedelen af de patienter, der oplevede en stigning, leveraminotransferaser, som var < 3 gange den øvre normalgrænse (ULN). Den øgede forekomst af forhøjede leveraminotransferaser hos patienter behandlet med dimethylfumarat i forhold til placebo sås primært i de første 6 måneder af behandlingen. Der blev set forhøjet alaninaminotransferase og aspartataminotransferase ≥ 3 x ULN hos henholdsvis 5 % og 2 % af patienterne behandlet med placebo og hos 6 % og 2 % af patienterne behandlet med dimethylfumarat. Seponering på grund af forhøjede leveraminotransferaser var < 1 % og sammenlignelig hos patienter behandlet med dimethylfumarat eller placebo. Forhøjede transaminaser ≥ 3 x ULN med samtidige forhøjelser i totalt bilirubin > 2 x ULN, der indikerer lægemiddelinduceret leverskade, blev ikke observeret i placebokontrollerede studier, men er blevet rapporteret efter markedsføring efter administration af dimethylfumarat, og det ophørte efter behandlingen blev seponeret.

Lymfopeni

I det ublindede, ikke-kontrollerede fase 3-studie med diroximelfumarat blev behandlingen seponeret hos patienter med bekræftede lymfocyttal < 0,5 x 10^9/l, som varede ved i ≥ 4 uger.

I de placebokontrollerede studier med dimethylfumarat havde de fleste patienter (> 98 %) normale lymfocytværdier inden behandlingsstart. Ved behandling med dimethylfumarat faldt de gennemsnitlige lymfocyttal i løbet af det første år, hvorefter de nåede et plateau. I gennemsnit faldt lymfocyttallene med cirka 30 % under *baseline*-værdien. Middel og mediane lymfocyttal forblev inden for normalgrænserne. Lymfocyttal < 0,5 x 10^9/l blev observeret hos < 1 % af de placebobehandlede patienter og hos 6 % af patienterne behandlet med dimethylfumarat. Et lymfocyttal < 0,2 x 10^9/l blev observeret hos 1 patient behandlet med dimethylfumarat og hos ingen af de placebobehandlede patienter.

I kliniske studier (både kontrollerede og ikke-kontrollerede) optrådte lymfopeni hos 41 % af patienterne i behandling med dimethylfumarat (defineret i disse studier som < 0,91 x 10^9/l). Let lymfopeni (lymfocyttal ≥ 0,8 x 10^9/l til < 0,91 x 10^9/l) blev observeret hos 28 % af patienterne; moderat lymfopeni (lymfocyttal ≥ 0,5 x 10^9/l til < 0,8 x 10^9/l), der varede ved i mindst 6 måneder, blev observeret hos 11 % af patienterne; svær lymfopeni (lymfocyttal < 0,5 x 10^9/l), der varede ved i mindst 6 måneder, blev observeret hos 2 % af patienterne. I gruppen med svær lymfopeni forblev størstedelen af lymfocyttallene < 0,5 x 10^9/l ved fortsat behandling.

Derudover var CD4+ T-celler moderat (antal ≥ 0,2 x 10^9/l til < 0,4 x 10^9/l) eller svært (< 0,2 x 10^9/l) nedsat hos op til henholdsvis 37 % eller 6 % af patienterne, mens CD8+ T-celler oftere blev reduceret hos op til 59 % af patienterne ved antal < 0,2 x 10^9/l og 25 % af patienterne ved antal < 0,1 x 10^9/l i et ikke-kontrolleret, prospektivt studie efter markedsføring efter 48 ugers behandling med dimethylfumarat (n=185).

I kontrollerede og ikke-kontrollerede kliniske studier blev patienter, der seponerede behandling med dimethylfumarat med lymfocyttal under LLN, overvåget for normalisering af lymfocyttal til LLN (se pkt. 5.1).

Infektioner, herunder PML og opportunistiske infektioner

Tilfælde af infektioner med JCV, der forårsagede PML, er blevet indberettet i forbindelse med behandling med dimethylfumarat (se pkt. 4.4). PML kan være dødelig eller resultere i svær invaliditet. I et af de kliniske studier udviklede en patient i behandling med dimethylfumarat PML i koeksistens med svær, langvarig lymfopeni (lymfocyttal fortrinsvis < 0,5 x 10^9/l i 3,5 år) med dødelig udgang. Efter markedsføringen er PML ligeledes observeret i koeksistens med moderat og let lymfopeni (> 0,5 x 10^9/l til < LLN, som fastsat i den lokale laboratoriereference).

I adskillige PML-tilfælde med bestemmelse af T-celleundergrupper på tidspunktet for PML-diagnosen viste CD8+ T-celletallene sig at være nedsat til < 0,1 x 10^9/l, hvor reduktionen i CD4+ T-celletallene varierede (fra < 0,05 til 0,5 x 10^9/l) og korrelerede mere med den samlede sværhedsgrad af lymfopeni (< 0,5 x 10^9/l til < LLN). Derfor var CD4+/CD8+-forholdet øget hos disse patienter.

Moderat til svær, langvarig lymfopeni synes at øge risikoen for PML ved behandling med dimethylfumarat og ligeledes med diroximelfumarat. Dog er PML også observeret hos patienter behandlet med dimethylfumarat med let lymfopeni. Endvidere er størstedelen af tilfældene af PML efter markedsføringen indtruffet hos patienter > 50 år.

Der er indberettet herpes zoster-infektioner ved brug af dimethylfumarat. I langtidsforlængelsesstudiet, hvor 1.736 MS-patienter blev behandlet med dimethylfumarat, fik 5 % af patienterne en eller flere hændelser med herpes zoster, hvoraf hovedparten var af let til moderat sværhedsgrad. De fleste patienter, herunder de, der fik en alvorlig herpes zoster-infektion, havde lymfocyttal over den nedre normalgrænse. Hos størstedelen af patienter med koeksisterende lymfocyttal under LLN blev lymfopenien vurderet som moderat eller svær. Efter markedsføring var de fleste tilfælde af herpes zoster-infektion ikke alvorlige og ophørte ved behandling. Der er begrænsede tilgængelige data om absolut lymfocyttal (*absolute lymphocyte count* – ALC) hos patienter med herpes zoster-infektion efter markedsføringen. Når det blev indberettet, oplevede de fleste patienter dog moderat (≥ 0,5 x 10^9/l til < 0,8 x 10^9/l) eller svær (< 0,5 x 10^9/l til 0,2 x 10^9/l) lymfopeni (se pkt. 4.4).

Laboratorieabnormiteter

I de placebokontrollerede studier med dimethylfumarat var måling af ketoner i urinen (1+ eller højere) højere hos patienter behandlet med dimethylfumarat (45 %) sammenlignet med placebo (10 %). Der blev ikke observeret negative kliniske konsekvenser i de kliniske studier.

Niveauet af 1,25-dihydroxyvitamin D faldt hos patienter behandlet med dimethylfumarat sammenlignet med placebo (mediant fald i procent fra *baseline* efter 2 år på henholdsvis 25 % og 15 %), og niveauet for parathyroideahormon (PTH) steg hos patienter behandlet med dimethylfumarat sammenlignet med placebo (median stigning i procent fra *baseline* efter 2 år på henholdsvis 29 % og 15 %). Middelværdierne for begge parametre forblev inden for normalværdierne.

Der blev set en forbigående stigning i middel-eosinofiltallene i løbet af dimethylfumarat-behandlingens første 2 måneder.

Pædiatrisk population

Vumeritys sikkerhed hos pædiatriske patienter er endnu ikke klarlagt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

I indberettede tilfælde af overdosering er de beskrevede symptomer i overensstemmelse med den kendte bivirkningsprofil for produktet. Der er ingen kendte terapeutiske interventioner, som forstærker elimineringen af diroximelfumarat, og der er heller ingen kendt antidot. I tilfælde af overdosering anbefales det, at symptomatisk, understøttende behandling indledes iht. de kliniske indikationer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunosuppressiva, andre immunosuppressiva. ATC-kode: L04AX09

Virkningsmekanisme

Den mekanisme, hvormed diroximelfumarat udøver en terapeutisk effekt ved MS, er ikke til fulde klarlagt. Diroximelfumarat virker gennem den hyppigst forekommende aktive metabolit, monomethylfumarat. Non-kliniske studier indikerer, at monomethylfumarats farmakodynamiske respons synes at være medieret, i det mindste delvist, via aktivering af transkriptionsfaktorens Nuclear Factor (erythroid-derived 2)-Related Factor 2 (Nrf2) transkriptionsproces. Det er påvist, at dimethylfumarat opregulerer Nrf2-afhængige antioxidantgener hos patienter.

Farmakodynamisk virkning

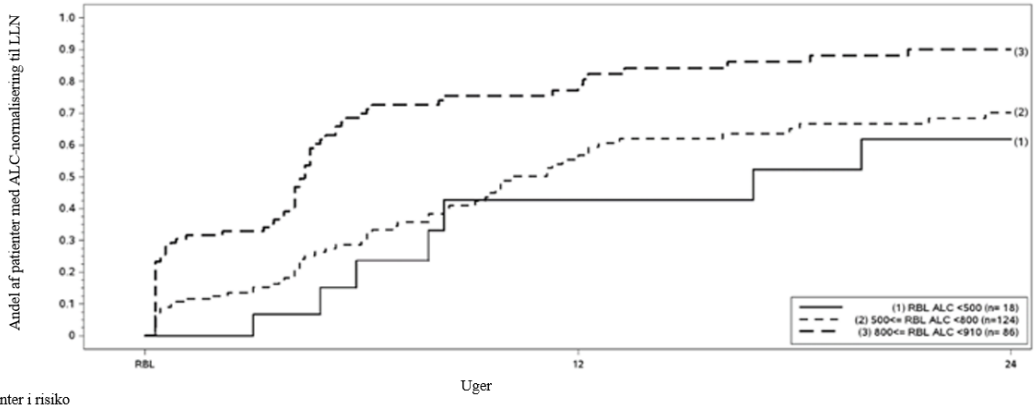
Virkninger på immunsystemet

I kliniske studier udviste dimethylfumarat antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaber. Dimethylfumarat og monomethylfumarat (den aktive metabolit af diroximelfumarat og dimethylfumarat) reducerer signifikant immuncelleaktiveringen og den efterfølgende frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner som respons på inflammatoriske stimuli og påvirker tilmed

lymfocytfænotype gennem en nedregulering af pro-inflammatoriske cytokinprofiler (T_H1, T_H17), og viser tendens til anti-inflammatorisk produktion (T_H2). I fase 3-studier hos MS-patienter (DEFINE, CONFIRM og ENDORSE) faldt middel-lymfocyttallet i gennemsnit med cirka 30 % i forhold til *baseline*-værdien i løbet af det første år med dimethylfumarat-behandling med et efterfølgende plateau. I disse studier blev patienter, der seponerede dimethylfumarat-behandling, med lymfocyttal under LLN (910 celler/mm^3) overvåget til normalisering af lymfocyttal til LLN.

Figur 1 viser andelen af patienter, der er estimeret at nå LLN baseret på Kaplan-Meier-metoden uden langvarig svær lymfopeni. *Baseline* for normalisering (*recovery baseline* - RBL) blev defineret som den sidste ALC under behandling før seponering af dimethylfumarat. Den estimerede andel af patienter, der normaliserede til LLN (ALC ≥ 0,9 x 10^9/l) i uge 12 og uge 24, som havde let, moderat eller svær lymfopeni ved RBL, er vist i tabel 2, tabel 3 og tabel 4 med punktvise 95 % konfidensintervaller. Standardfejlen for Kaplan-Meier-estimatoren af overlevelsesfunktion er beregnet ved anvendelse af Greenwoods formel.

Figur 1: Kaplan-Meier-metode. Andel af patienter med normalisering til ≥ 910 celler/mm^3 LLN fra *baseline* for normalisering (RBL)



Antal patienter i risiko

RBL: ALC < 500 celler/mm^3	18	6	4
RBL: ALC ≥ 500 til < 800 celler/mm^3	124	33	17
RBL: ALC ≥ 800 til < 910 celler/mm^3	86	12	4

Tabel 2: Kaplan-Meier-metode; Andel af patienter estimeret til at nå LLN, let lymfopeni ved *baseline* for normalisering (RBL), eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni

Antal patienter med let lymfopeni[a] i risiko	***Baseline* N=86**	**Uge 12 N=12**	**Uge 24 N=4**
Andel, der når LLN (95 % CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

[a] Patienter med ALC < 910 og ≥ 800 celler/mm^3 ved RBL, eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni.

Tabel 3: Kaplan-Meier-metode; Andel af patienter estimeret til at nå LLN, moderat lymfopeni ved *baseline* for normalisering (RBL), eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni

Antal patienter med moderat lymfopeni[a] i risiko	***Baseline* N=124**	**Uge 12 N=33**	**Uge 24 N=17**
Andel, der når LLN (95 % CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

[a] Patienter med ALC < 800 og ≥ 500 celler/mm^3 ved RBL, eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni.

Tabel 4: Kaplan-Meier-metode; Andel af patienter estimeret til at nå LLN, svær lymfopeni ved *baseline* for normalisering (RBL), eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni

Antal patienter med svær lymfopeni[a] i risiko	***Baseline*** **N=18**	**Week 12** **N=6**	**Week 24** **N=4**
Andel, der når LLN (95 % CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

[a] Patienter med ALC < 500 celler/mm^3 ved RBL, eksklusive patienter med langvarig svær lymfopeni.

Klinisk virkning og sikkerhed

Diroximelfumarat og dimethylfumarat metaboliseres hurtigt af esteraser, før de når systemkredsløbet, til den samme aktive metabolit, monomethylfumarat, ved oral administration. PK-sammenligneligheden af diroximelfumarat med dimethylfumarat gennem analysen af monomethylfumarat-eksponering er blevet påvist (se pkt. 5.2), derfor forventes virkningsprofilerne at være sammenlignelige.

Kliniske studier med dimethylfumarat

Der blev udført to 2-årige, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (DEFINE med 1.234 patienter og CONFIRM med 1.417 patienter) med patienter med RRMS. Patienter med progressiv MS deltog ikke i disse studier.

Virkningen (se tabellen nedenfor) og sikkerheden blev påvist hos patienter med scorer på den udvidede skala over invaliditetsstatus (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) på mellem 0 og 5, begge inklusive, som havde oplevet mindst 1 attak i året inden randomiseringen, eller som inden for 6 uger før randomiseringen fik foretaget en MR-scanning, der viste mindst en gadolinium-forstærket (Gd+) læsion. CONFIRM-studiet inkluderede glatirameracetat som undersøgelsesblindet (dvs. at den studieansvarlige læge/investigatoren, der vurderede responset på studiebehandlingen, var blindet) referencekomparator.

I DEFINE havde patienterne følgende mediane *baseline*-værdier: Alder 39 år, sygdomsvarighed 7,0 år, EDSS-score 2,0. Derudover havde 16 % af patienterne en EDSS-score > 3,5, 28 % havde haft ≥ 2 attakker i det forudgående år, og 42 % havde tidligere fået anden godkendt behandling for MS. I MR-kohorten havde 36 % af patienterne gadolinium-forstærkede (Gd+) læsioner ved *baseline* (gennemsnitligt 1,4).

I CONFIRM havde patienterne følgende mediane *baseline*-værdier: Alder 37 år, sygdomsvarighed 6,0 år, EDSS-score 2,5. Derudover havde 17 % af patienterne en EDSS-score > 3,5, 32 % havde haft ≥ 2 attakker i det forudgående år, og 30 % havde tidligere fået anden godkendt behandling for MS. I MR-kohorten havde 45 % af patienterne gadolinium-forstærkede (Gd+) læsioner ved *baseline* (gennemsnitligt 2,4).

Sammenlignet med placebo blev der hos patienter behandlet med dimethylfumarat set en klinisk relevant og statistisk signifikant reduktion i det primære endepunkt i DEFINE-studiet - antal patienter med attakker efter 2 år - og det primære endepunkt i CONFIRM-studiet - årlig attakrate (ARR) efter 2 år.

ARR for glatirameracetat og placebo var henholdsvis 0,286 og 0,401 i CONFIRM-studiet, svarende til en reduktion på 29 % (p=0,013).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	**dimethyl-fumarat 240 mg to gange dagligt**	**Placebo**	**dimethyl-fumarat 240 mg to gange dagligt**	**Glatiramer-acetat**
Kliniske endepunkter[a]					
Antal patienter	408	410	363	359	350
Årlig attakrate	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Rate-ratio (95 % CI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Andel med attakker	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Risiko-ratio (95 % CI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Andel med 12-ugers bekræftet invaliditetsudvikling	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Risiko-ratio (95 % CI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Andel med 24-ugers bekræftet invaliditetsudvikling	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Risiko-ratio (95 % CI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
Endepunkter ved MR-skanning[b]					
Antal patienter	165	152	144	147	161
Gennemsnitligt antal (medianværdi) af nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner over 2 år	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Middel læsionsratio (95 % CI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Gennemsnitligt antal (medianværdi) Gd-læsioner efter 2 år	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds-ratio (95 % CI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Gennemsnitligt antal (medianværdi) nye hypointense T1-læsioner over 2 år	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Middel læsionsratio (95 % CI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

[a] Alle analyser af kliniske endepunkter var *intent-to-treat*; [b]MR-analyse brugte MR-kohorte

* P-værdi < 0,05; **P-værdi < 0,01; ***P-værdi < 0,0001; #ikke statistisk signifikant

I et ublindet, ikke-kontrolleret, forlængelsesstudie (ENDORSE) med en varighed på 8 år deltog 1.736 egnede RRMS-patienter fra pivotalstudierne (DEFINE og CONFIRM). Studiets primære formål var at vurdere dimethylfumarats langtidssikkerhed hos patienter med RRMS. Af de 1.736 patienter fik cirka halvdelen (909, 52 %) behandling i 6 år eller længere. 501 patienter blev behandlet kontinuerligt med dimethylfumarat 240 mg to gange dagligt på tværs af alle 3 studier og 249 patienter, som tidligere blev behandlet med placebo i studierne DEFINE og CONFIRM, fik behandling med 240 mg to gange dagligt i ENDORSE-studiet. Patienter, som fik kontinuerlig behandling to gange dagligt, blev

behandlet i op til 12 år.

I løbet af ENDORSE-studiet fik flere end halvdelen af alle patienter, som fik behandling med dimethylfumarat 240 mg to gange dagligt, ingen attakker. For patienter, der blev behandlet kontinuerligt to gange dagligt på tværs af alle 3 studier, var den justerede ARR 0,187 (95 % CI: 0,156; 0,224) i studierne DEFINE og CONFIRM og 0,141 (95 % CI: 0,119; 0,167) i ENDORSE-studiet. For patienter, der tidligere blev behandlet med placebo, faldt den justerede ARR fra 0,330 (95 % CI: 0,266; 0,408) i studierne DEFINE og CONFIRM til 0,149 (95 % CI: 0,116; 0,190) i ENDORSE-studiet.

I ENDORSE-studiet havde hovedparten af patienterne (> 75 %) ikke bekræftet invaliditetsudvikling (målt som 6 måneders vedvarende invaliditetsudvikling). Samlede resultater fra de tre studier påviste, at patienter behandlet med dimethylfumarat havde konstante eller lave rater med bekræftet invaliditetsudvikling med en let stigning i gennemsnitlige EDSS-scorer i løbet af ENDORSE. MR-vurderinger (op til år 6), herunder 752 patienter, som tidligere var inkluderet i MR-kohorten i studierne DEFINE og CONFIRM, viste, at størstedelen af patienterne (cirka 90 %) ikke havde Gd-forstærkede læsioner. I de 6 år forblev det årligt justerede gennemsnitsantal af nye eller nyligt forstørrede T2-læsioner og nye T1-læsioner lavt.

Virkning hos patienter med høj sygdomsaktivitet:
I studierne DEFINE og CONFIRM blev der observeret en konsistent behandlingseffekt på attakker i en undergruppe af patienter med høj sygdomsaktivitet, mens effekten på tiden til 3-måneders vedvarende invaliditetsudvikling ikke blev klart fastlagt. På grund af studiedesignet blev høj sygdomsaktivitet defineret som følger:

- Patienter med 2 eller flere attakker i løbet af ét år og med en eller flere Gd-forstærkede læsioner på hjerne-MR (n=42 i DEFINE, n=51 i CONFIRM) eller
- Patienter, der ikke har responderet på et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb (af mindst et års varighed) med beta-interferon, og som har haft mindst 1 attak i det forudgående år, mens de var i behandling, og mindst 9 T2-hyperintense læsioner påvist ved kraniel MR-scanning eller mindst 1 Gd-forstærket læsion, eller patienter, der har haft en uændret eller øget attakrate i det forudgående år sammenlignet med de foregående 2 år (n=177 i DEFINE, n=141 i CONFIRM).

Kliniske studier med Vumerity

Diroximelfumarats gastrointestinale tolerabilitet blev evalueret i et randomiseret, multicenter, fase 3-studie (EVOLVE-MS-2) hos 504 voksne patienter med RRMS. Studiet omfattede en 5-ugers, dobbeltblindet behandlingsperiode med to behandlingsarme. Patienterne havde en titreringsperiode på 1 uge og blev randomiseret (1:1) til at få diroximelfumarat 462 mg to gange dagligt (n=253) eller dimethylfumarat 240 mg to gange dagligt (n=251). Patienterne havde følgende mediane *baseline*-værdier: Alder 44 år, sygdomsvarighed 6,0 år og EDSS-score 2,5. I dette studie blev GI-tolerabilitet undersøgt ved brug af den individuelle gastrointestinale symptom- og påvirkningsskala (*Individual GI Symptom and Impact Scale* - IGISIS), som evaluerede forekomsten, intensiteten, indtræden, varigheden og funktionspåvirkningen af fem individuelle GI-symptomer: kvalme, opkastning, øvre abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter og diarré.

Der blev samlet set observeret gastrointestinale bivirkninger hos 34,8 % af patienterne, der fik behandling med diroximelfumarat, og hos 49,0 % af patienterne, der fik behandling med dimethylfumarat. Behandlingsseponering var i alt 1,6 % og 6,0 % for henholdsvis diroximelfumarat og dimethylfumarat. Seponering grundet gastrointestinale tolerabilitetsårsager var henholdsvis 0,8 % og 4,8 % for diroximelfumarat og dimethylfumarat. Behandlingskrævende gastrointestinale bivirkninger på ≥ 5 % for henholdsvis diroximelfumarat og dimethylfumarat var diarré (15,4 % og 22,3 %), kvalme (14,6 % og 20,7 %), øvre abdominalsmerter (6,7 % og 15,5 %), abdominalsmerter (6,3 % og 9,6 %), nedre abdominalsmerter (5,9 % og 6,8 %) og opkastning (3,6 % og 8,8 %).

Pædiatrisk population

Vumeritys virkning hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Vumerity i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af MS (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Oralt administreret diroximelfumarat undergår en hurtig præsystemisk hydrolyse ved hjælp af esteraser og omdannes til den aktive metabolit, monomethylfumarat, og den større inaktive metabolit HES. Diroximelfumarat kan ikke kvantificeres i plasma efter oral administration. Derfor blev alle farmakokinetiske analyser i relation til diroximelfumarat udført med monomethylfumaratkoncentrationer i plasma. Farmakokinetiske data blev erhvervet fra 10 kliniske studier med raske frivillige, 2 studier med patienter med MS og PK-populationsanalyse. Farmakokinetisk vurdering har påvist, at eksponering for monomethylfumarat efter oral administration af 462 mg diroximelfumarat og 240 mg dimethylfumarat hos voksne er bioækvivalent. Derfor forventes diroximelfumarat at give tilsvarende samlet virknings- og sikkerhedsprofil som dimethylfumarat.

Absorption

Monomethylfumarats median T_{max} er 2,5 til 3 timer. Peakplasmakoncentrationen (C_{max}) og den samlede eksponeringsdosis (AUC) øgedes nogenlunde proportionalt med dosis i det undersøgte dosisinterval (49 mg til 980 mg). Efter administration af diroximelfumarat 462 mg to gange dagligt til MS-patienter i EVOLVE-MS-1 var den gennemsnitlige C_{max} for monomethylfumarat 2,11 mg/l. Det gennemsnitlige AUC_{last} efter en morgendosis var 4,15 mg.t/l. Det gennemsnitlige *steady-state* daglige AUC (AUC_{ss}) for monomethylfumarat blev estimeret til at være 8,32 mg.t/l hos MS-patienter.

Samtidig administration af diroximelfumarat med et måltid med højt fedtindhold og mange kalorier påvirkede ikke AUC for monomethylfumarat, men medførte en reduktion i C_{max} på omtrent 44 % sammenlignet med fastetilstand. Monomethylfumarat C_{max} med måltider med lavt fedtindhold og medium fedtindhold blev reduceret med henholdsvis cirka 12 % og 25 %.

Mad har ingen klinisk signifikant virkning på eksponeringen for monomethylfumarat. Vumerity kan derfor tages sammen med eller uden mad (se pkt. 4.2).

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen (V_d) for monomethylfumarat er mellem 72 l og 83 l hos raske personer efter administration af diroximelfumarat. Plasmaproteinbindingen af monomethylfumarat hos mennesker var mindre end 25 % og var ikke koncentrationsafhængig.

Biotransformation

Hos mennesker metaboliseres diroximelfumarat hovedsageligt af esteraser, som findes alle steder i mave-tarm-kanal, blod og væv, inden det når systemkredsløbet. Esterasemetabolisering af diroximelfumarat producerer hovedsageligt både monomethylfumarat, den aktive metabolit, og HES, en inaktiv metabolit.

Yderligere metabolisering af monomethylfumarat sker gennem esteraser efterfulgt af tricarboxylsyrecyklussen (TCA) uden involvering af cytokrom P450-systemet (CYP). Fumar- og citronsyre samt glukose er monomethylfumarats resulterende metabolitter i plasma.

Elimination

Monomethylfumarat elimineres hovedsageligt som kuldioxid i udåndingsluften, og der findes kun spormængder i urin. Monomethylfumarats terminale halveringstid ($t_{1/2}$) er cirka 1 time, og der forekom ingen ophobning i monomethylfumaratplasmaeksponering ved flere doser diroximelfumarat. I et studie med dimethylfumarat blev udånding af CO_2 fastlagt til at være den primære eliminationsvej og udgør cirka 60 % af dosis. Renal og fækal elimination er sekundære eliminationsveje og udgør henholdsvis 15,5 % og 0,9 % af dosis.

HES elimineres fra plasma med en $t_{1/2}$ på 10,7 timer til 14,8 timer. HES elimineres hovedsageligt i urin.

Linearitet

Monomethylfumarateksponeringen stiger tilnærmelsesvist proportionalt med dosis (enkeltdoser og flere doser) i det undersøgte dosisinterval mellem 49 mg til 980 mg.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Legemsvægt er den største kovarians med forøget monomethylfumarateksponering i C_{max} og AUC hos deltagere med lav legemsvægt efter administration af diroximelfumarat. Der blev ikke set påvirkning af sikkerheds- og virkningsforanstaltninger evalueret i kliniske studier. Derfor er dosisjustering baseret på legemsvægt ikke nødvendig.

Køn og alder havde ikke statistisk signifikant indvirkning på diroximelfumarats C_{max} og AUC. Farmakokinetikken hos patienter fra og med 65 år er ikke blevet undersøgt.

Pædiatrisk population

Monomethylfumarats farmakokinetiske profil efter administration af diroximelfumarat er ikke undersøgt. Monomethylfumarats farmakokinetiske parametre efter administration af diroximelfumarat er korreleret til legemsvægt. Derfor forventes det, at den samme dosis fører til en højere eksponering hos pædiatriske patienter med lavere legemsvægt sammenlignet med voksne. Dimethylfumarats farmakokinetiske profil ved en dosis på 240 mg to gange dagligt blev evalueret i et lille, ublindet, ikke kontrolleret studie med patienter i alderen 13 til 17 år med RRMS (n=21). Dimethylfumarats farmakokinetik hos disse unge patienter svarede til den, der tidligere var set hos voksne patienter.

Race og etnicitet

Race og etnicitet havde ingen indvirkning på monomethylfumarats eller HES' farmakokinetiske profil efter administration af diroximelfumarat.

Nedsat nyrefunktion

I et studie, der undersøgte virkningen af nedsat nyrefunktion på diroximelfumarats farmakokinetiske profil, havde deltagere med let (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m^2), moderat (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m^2) nedsat nyrefunktion eller svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) ingen klinisk relevante ændringer i MMF-eksponering. HES-eksponering steg dog med henholdsvis 1,3, 1,8 og 2,7 gange med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.8) Der findes ingen data om langtidsbrug af diroximelfumarat hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Idet diroximelfumarat og monomethylfumarat metaboliseres ved hjælp af esteraser uden involvering af CYP450-systemet, blev farmakokinetikken hos individer med nedsat leverfunktion ikke evalueret (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksikologi

Nyretoksicitet hos rotter og aber omfattede tubulær degeneration/nekrose med regeneration, tubulær hypertrofi og/eller interstitiel fibrose, øget nyrevægt og ændringer i kliniske patologiparametre (urinmængde, massefylde og biomarkører for nyreskader). I studier med kronisk toksikologi forekom uønskede nyrefund ved eksponering af monomethylfumarat, som svarede til AUC ved diroximelsfumarats maksimalt anbefalede dosis til mennesker (MRHD).

Gastrointestinal toksicitet hos mus og rotter bestod af slimhindehyperplasi og hyperkeratose i den ikke-glandulære mave (formaven) og duodenum. Hos aber var den dårlige gastrointestinale tolerabilitet karakteriseret ved dosisafhængig emesis/vomitus, maveirritation, hæmorrhagi og inflammation samt diarré. Disse fund blev udviklet ved eksponering af monomethylfumarat, som var mindst 2 x AUC ved diroximelsfumarats MRHD.

Der blev set hjertebetændelse og nekrose hos tre hanrotter i toksicitetsstudiet af 91 dages varighed ved eksponering af monomethylfumarat, som var 4 x AUC ved diroximelsfumarats MRHD. Disse hjertefund blev også påvist i andre toksicitetsstudier hos rotter, herunder ubehandlede kontroldyr, men ikke hos aber. Disse hjertebetændelser repræsenterer derfor sandsynligvis eksacerbationen af almindelige baggrundslæsioner hos rotter uden relevans for mennesker.

Der blev set delvist reversibel fyseal dysplasi af proksimal og distal femur og proksimal tibia hos aber i toksicitetsstudiet af 91 dages varighed ved eksponering af monomethylfumarat, som var 15 x AUC ved diroximelsfumarats MRHD. Knogletoksicitet kan være relateret til abernes præpupertets alder, fordi knogleudvikling også var svækket hos unge rotter (se nedenfor), men ikke var påvirket ved lavere doser i det kroniske studie med aber eller voksne rotter. Knoglefundene er af begrænset relevans for voksne patienter ved den terapeutiske dosis.

Testikulær toksicitet bestående af minimal germinal epiteldegeneration, øget forekomst af kæmpespermatider, let fald i spermatider i den tubulære epitel og fald i testisvægt blev observeret i vildtypekuld af *ras*H2-mus. Disse fund forekom ved eksponering af monomethylfumarat, der var 15 x AUC ved diroximelfumarats MRHD, hvilket indikerer begrænset relevans for mennesker ved den terapeutiske dosis.

Genotoksicitet

In vitro- og *in vivo*-studier med diroximelfumarat gav ingen evidens for et klinisk relevant genotoksisk potentiale.

Karcinogenese

Diroximelfumarat blev testet i en transgenetisk bioanalyse i transgene *ras*H2-mus og en 2-årig bioanalyse af rotter. Diroximelfumarat var ikke karcinogent hos transgene mus og hos hunrotter, men øgede forekomsten af testikulære Leydig-celle adenomer ved 150 mg/kg/dag hos hanrotter (eksponering af monomethylfumarat var cirka 2 x højere end AUC ved MRHD). Relevansen af disse fund for risikoen hos mennesker kendes ikke.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Diroximelfumarat forringede ikke fertiliteten hos han- eller hunrotter ved eksponering af monomethylfumarat, som var cirka 7 x AUC ved diroximelsfumarats MRHD.

Hos rotter, der fik administreret diroximelfumarat oralt under organogeneseperioden ved doser på 40, 100 og 400 mg/kg/dag blev der observeret lavere føtal legemsvægt og føtale variationer i

knogleossifikation ved en maternal toksisk diroximelfumaratdosis på 400 mg/kg/dag. Eksponeringen ved NOAEL var cirka 2 x monomethylfumarats AUC ved diroximelfumarats MRHD.

Hos kaniner, der fik administreret diroximelfumarat oralt under organogeneseperioden ved doser på 50, 150 og 350 mg/kg/dag, blev der observeret stigninger i skeletale misdannelser (anomali i spinalkanalen, svær anomali i sternebrae og vertebral anomali med ledsaget ribbensanomali) ved ≥ 150 mg/kg/dag. Ved 350 mg/kg/dag forekom der også stigninger i skeletale variationer, aborter, højere postimplantationstab og tilsvarende fald i føtal levedygtighed, der muligvis var forbundet med maternal toksicitet. Eksponeringen ved NOAEL var cirka 2 x monoethylfumarats AUC ved diroximelfumarats MRHD. Relevansen af skeletale misdannelser for mennesker er på nuværende tidspunkt ikke kendt.

I et studie af præ- og postnatal udvikling hos drægtige rotter, der fik administreret diroximelfumarat ved orale doser på 40, 100 eller 400 mg/kg/dag under gestation, fødsel og laktation, blev der observeret nedsat maternal legemsvægt/vægtøgning og fødeindtagelse forbundet med nedsat fødselsvægt og legemsvægt/vægtøgning hos ungen. Eksponeringen ved NOAEL var cirka 3 x monomethylfumarats AUC ved diroximelfumarats MRHD.

Toksicitet hos unge dyr

I et toksicitetsstudie af unge rotter blev diroximelfumarat administreret oralt fra postnataldag (PND) 25 til PND 63, svarende til cirka 2-3 år før puberteten hos mennesker. Udover målorgantoksiciteter i nyre og ikke-glandulær mave blev der observeret bivirkninger på knogler, herunder nedsat femurstørrelse, -masse og -densitet og ændringer i knoglegeometri. Det er muligt, at der er en forbindelse mellem knoglepåvirkninger og lavere legemsvægt, men indragelse af en direkte virkning kan ikke udelukkes. Eksponeringen ved NOAEL var cirka 1,4 x monomethylfumarats AUC ved diroximelfumarats MRHD for voksne patienter. Knoglefundene er af begrænset relevans for voksne patienter. Relevansen for pædiatriske patienter kendes ikke.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1) type A
Crospovidon type A
Cellulose, mikrokrystallinsk
Silica, kolloid, vandfri
Triethylcitrat
Talcum
Magnesiumstearat

Kapselskal

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Kaliumchlorid
Carrageenan

Kapselprægning (sort blæk)

Shellac
Kaliumhydroxid
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

32 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-beholder med et børnesikret låg af polypropylen og et silicageltørremiddel.
Pakningsstørrelse:
Pakninger med 120 (1 beholder) eller 360 (3 beholdere) hårde enterokapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15 november 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu/.

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vumerity 231 mg hårde enterokapsler
diroximelfumarat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 231 mg diroximelfumarat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 hårde enterokapsler
360 hårde enterokapsler (3x120)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke knuses eller tygges.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1585/001 120 hårde enterokapsler
EU/1/21/1585/002 360 hårde enterokapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vumerity

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vumerity 231 mg hårde enterokapsler
diroximelfumarat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 231 mg diroximelfumarat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 hårde enterokapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke knuses eller tygges.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1585/001 120 hårde enterokapsler
EU/1/21/1585/002 360 hårde enterokapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Vumerity 231 mg hårde enterokapsler
diroximelfumarat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vumerity
3. Sådan skal du tage Vumerity
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Vumerity er

Vumerity indeholder det aktive stof diroximelfumarat.

Hvad Vumerity anvendes til

Vumerity anvendes til behandling af relapsing-remitterende multipel sklerose (MS) hos voksne patienter.
MS er en kronisk sygdom, hvor immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) svigter og angriber dele af centralnervesystemet (hjernen, rygmarven og øjets optiske nerve), hvilket forårsager betændelse, som beskadiger nerverne og isoleringen omkring dem. Relapsing-remitterende (RR) MS er kendetegnet ved gentagne attakker på nervesystemet. Symptomerne varierer fra patient til patient, men omfatter typisk gangbesvær, balanceproblemer og synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn eller dobbeltsyn). Disse symptomer kan forsvinde helt, når attaket er overstået, men nogle gener kan vare ved.

Sådan virker Vumerity

Medicinen menes at virke ved at øge virkningen af et protein kaldet 'Nrf2', som regulerer visse gener, som producerer 'antioxidanter', der er involveret i at beskytte celler mod skader. Dette hjælper med at kontrollere immunsystemets aktivitet og nedsætte skaderne på hjernen og rygmarven.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vumerity

Tag ikke Vumerity

- **hvis du er allergisk over for diroximelfumarat, beslægtede stoffer (kaldet fumarater eller fumarsyreestere)** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Vumerity (angivet i punkt 6).
- **hvis der er formodning om, at du lider af en sjælden hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), eller hvis PML er blevet bekræftet.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Vumerity kan påvirke **antallet af hvide blodlegemer**, dine **nyrer** og din **lever**. Inden du begynder at tage Vumerity, vil din læge tage en blodprøve for at få oplyst antallet afdine hvide blodlegemer samt kontrollere, at dine nyrer og din lever fungerer korrekt. Din læge vil tage disse blodprøver regelmæssigt under behandlingen. Hvis dine hvide blodlegemer falder under behandlingen, vil din læge muligvis overveje yderligere prøver eller stoppe behandlingen.

Hvis du mener, at din MS bliver værre (f.eks. svaghed eller synsændringer), eller hvis du bemærker nye symptomer, skal du straks tale med din læge, da dette kan være symptomer på en sjælden hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML er en alvorlig lidelse, der kan resultere i svær invaliditet eller død. Læs oplysningerne om 'PML og lavere lymfocyttal' i punkt 4 i denne indlægsseddel.

Kontakt lægen, før du tager Vumerity, hvis du har:
- en alvorlig **infektion** (såsom lungebetændelse)
- svær **nyresygdom**
- svær **leversygdom**
- en sygdom i **maven** eller **tarmsystemet**

Rødme (rødme i ansigtet eller på kroppen) er en almindelig bivirkning. Alvorlig rødme med yderligere symptomer kan være et tegn på en alvorlig allergisk reaktion og er set hos et lille antal patienter - se 'Alvorlige allergiske reaktioner' i punkt 4 i denne indlægsseddel. Kontakt lægen, hvis rødme forårsager problemer, da din læge muligvis kan give dig medicin til at behandle det.

Vumerity kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, der kaldes for en overfølsomhedsreaktion. Du skal kende alle de vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du tager Vumerity. Læs oplysningerne om 'Alvorlige allergiske reaktioner' i punkt 4 i denne indlægsseddel.

Helvedesild (*herpes zoster*) kan forekomme ved behandling med Vumerity. I visse tilfælde er der forekommet alvorlige komplikationer. **Du skal omgående informere lægen,** hvis du har mistanke om, at du har symptomer på helvedesild. Symptomerne er angivet i punkt 4 i denne indlægsseddel.

En sjælden, men alvorlig nyresygdom (Fanconis syndrom) er blevet indberettet for lægemidler indeholdende beslægtede aktive stoffer (dimethylfumarat i kombination med andre fumarsyreestere). Hvis du bemærker, at du tisser mere, er mere tørstig og drikker mere end normalt, eller hvis dine muskler virker svagere, du brækker en knogle eller blot har ømhed og smerter, skal du kontakte lægen hurtigst muligt, så det kan blive undersøgt nærmere.

Børn og unge

Giv ikke medicinen til børn og unge, da der er begrænset erfaring med, hvor sikker og effektiv Vumerity er hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Vumerity

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.
Især:
- medicin, der indeholder **fumarsyreestere** (fumarater)
- **medicin, der påvirker kroppens immunsystem,** herunder **kemoterapi**, **medicin, der undertrykker immunsystemet** eller **andre lægemidler, der anvendes til behandling af MS**
- **medicin, der påvirker nyrerne, herunder** nogle **antibiotika** (såsom *aminoglykosider* til behandling af infektioner), **vanddrivende medicin** (*diuretika*), **visse typer smertestillende midler** (såsom ibuprofen og andre lignende lægemidler mod gigt og medicin, som købes uden recept) og medicin, der indeholder **lithium**
- vaccination med visse typer vacciner (*levende vacciner*) under behandling med Vumerity kan forårsage, at du får en infektion, og skal derfor undgås. Din læge vil rådgive dig om, hvorvidt andre typer vacciner (*ikke-levende vacciner*) skal gives.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Tag ikke Vumerity, hvis du er gravid, medmindre du har drøftet det med din læge. Det skyldes, at Vumerity kan skade dit ufødte barn. Hvis du kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention.

Amning

Det vides ikke, om diroximelfumarat eller dets metabolitter udskilles i modermælk. Din læge vil hjælpe dig med at afgøre, hvorvidt du skal stoppe med at amme eller med at tage Vumerity. Denne overvejelse vil afveje fordelen for dit barn ved at amme og fordelen for dig ved behandling.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det forventes ikke, at Vumerity påvirker din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Vumerity

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Startdosis

Den anbefalede startdosis er 231 mg (en kapsel) to gange dagligt.
Tag denne startdosis de første 7 dage og tag derefter vedligeholdelsesdosis.

Vedligeholdelsesdosis

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 462 mg (to kapsler) to gange dagligt.

Vumerity er til oral anvendelse.

Hver kapsel skal sluges hel med lidt vand. Kapslen må ikke knuses eller tygges, og kapselindholdet må ikke strøs på mad, idet dette kan øge hyppigheden af nogle af bivirkningerne.

Du kan tage Vumerity sammen med et måltid eller på tom mave. Hvis du har bivirkninger, såsom rødme eller maveproblemer, kan disse symptomer mindskes ved at tage kapslen med mad.

Hvis du har taget for meget Vumerity

Kontakt omgående din læge, hvis du har taget for mange kapsler. Du kan opleve bivirkninger, som ligner dem, der beskrives herunder i punkt 4.

Hvis du har glemt at tage Vumerity

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis der stadig er mindst 4 timer indtil din næste planlagte dosis, kan du tage den glemte dosis. Ellers skal du springe den glemte dosis over og tage den næste planlagte dosis på det normale tidspunkt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

PML og lavere lymfocyttal

Hyppigheden af PML kan ikke bestemmes ud fra foreliggende data (ikke kendt).

Vumerity kan sænke antallet af lymfocytter (en type hvide blodlegemer). Har du et lavt antal hvide blodlegemer, kan det øge din risiko for infektion, herunder risikoen for en sjælden hjerneinfektion kaldet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML kan resultere i svær invaliditet eller død. PML er forekommet efter 1 til 5 års behandling med den beslægtede medicin dimethylfumarat, og din læge bør derfor fortsætte med at overvåge dine hvide blodlegemer under hele din behandling, og du skal være opmærksom på eventuelle symptomer på PML, som beskrevet nedenfor. Risikoen for PML kan være højere, hvis du tidligere har taget et lægemiddel, der undertrykker din krops immunsystem.

Symptomerne på PML kan ligne et MS-attak. Symptomer kan inkludere ny eller forværret svaghed i den ene side af kroppen, klodsethed, synsændringer, ændret tankegang eller hukommelse, forvirring eller personlighedsændringer eller tale- og kommunikationsvanskeligheder, der varer længere end nogle dage.
Hvis du mener, at din MS bliver værre, eller hvis du bemærker nye symptomer under behandlingen med Vumerity, er det derfor meget vigtigt, at du taler med din læge så hurtigt som muligt. Du skal også tale med din partner eller omsorgspersoner og fortælle dem om din behandling. Du kan udvikle symptomer, som du ikke selv bemærker.

→ Ring straks til din læge, hvis du får nogen af disse symptomer

Alvorlige allergiske reaktioner

Hyppigheden af alvorlige allergiske reaktioner kan ikke bestemmes ud fra foreliggende data (ikke kendt).

Rødme er en meget almindelig bivirkning. Hvis rødmen ledsages af et rødt udslæt eller nældefeber, **og** du samtidig får et eller flere af følgende symptomer:
- hævelse af ansigt, læber, mund eller tunge *(angioødem)*
- hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær eller kortåndethed *(dyspnø, hypoksi)*
- svimmelhed eller bevidstløshed *(hypotension)*

kan dette dog være tegn på en alvorlig allergisk reaktion *(anafylaksi)*

→ **Stop med at tage Vumerity og ring omgående til en læge**

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- rødme i ansigtet eller på kroppen med en varm, eventuelt meget varm, brændende fornemmelse eller kløe (*blussen*)
- løs afføring (*diarré*)
- kvalme
- mavesmerter eller mavekramper

Bivirkninger, som kan påvises i blod- eller urinprøver
- stoffer, der kaldes ketoner, som kroppen producerer naturligt, er meget almindelige i urinanalyser under Vumerity-behandling
- lavt antal hvide blodlegemer i blodet (*lymfopeni, leukopeni*). Nedsat antal hvide blodlegemer kan betyde, at din krop er dårligere i stand til at bekæmpe en infektion. Såfremt du får en alvorlig infektion (eksempelvis lungebetændelse), skal du straks kontakte din læge.

Tal med lægen om, hvordan disse bivirkninger skal håndteres. Lægen sætter muligvis din dosis ned. Sæt ikke dosis ned, medmindre din læge beder dig om det.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- tarmirritation (*gastroenteritis*)
- opkastning
- dårlig fordøjelse (*dyspepsi*)
- irritation i slimhinden i mave-tarm-kanalen (*mavekatar/gastritis*)
- problemer med fordøjelsessystemet (*gener i mave og tarm*)
- brændende fornemmelse
- hedeture, varm fornemmelse
- hudkløe (*pruritus*)
- udslæt
- lyserøde eller røde pletter på huden (*erytem*)
- hårtab (*alopeci*)

Bivirkninger, som kan påvises i blod- eller urinprøver
- protein (*albumin)* i urinen (*proteinuri*)
- forhøjet niveau af leverenzymer (*ALAT, ASAT*) i blodet

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
- allergiske reaktioner (*overfølsomhed*)
- nedsat antal blodplader

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)
- leverskade på grund af medicin og forhøjede niveauer af leverenzymer målt i blodprøver (*ALAT eller ASAT i kombination med bilirubin*)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra foreliggende data)
- helvedesild (*herpes zoster*) med symptomer, såsom blærer, brændende, kløende eller smertende hud, typisk på den ene side af overkroppen eller ansigtet og andre symptomer, såsom feber og svaghed i de tidlige stadier af infektionen, efterfulgt af følelsesløshed, kløe elle røde plamager med svære smerter
- næseflåd (*rhinorrhoea*)

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og kartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 ºC.
Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vumerity indeholder:

Aktivt stof: diroximelfumarat.

Hver kapsel indeholder 231 mg diroximelfumarat.

Øvrige indholdsstoffer: Kapselindhold: methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1) type A; crospovidon type A; cellulose, mikrokrystallinsk; silica, kolloid, vandfri; triethylcitrat; talcum; magnesiumstearat. Kapselskal: hypromellose; titandioxid (E171); kaliumchlorid; carrageenan. Kapselprægning: sort jernoxid (E172), shellac, kaliumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Vumerity 231 mg hårde enterokapsler er hvide og præget med 'DRF 231 mg' med sort blæk. Vumerity fås i pakninger med 120 eller 360 (3x120) kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

България
ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

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

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

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

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

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 9883

Malta
Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

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

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

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

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu/.