

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vumerity 231 mg kovat enterokapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova enterokapseli sisältää 231 mg diroksimeelifumaraattia (diroximel fumarate).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova enterokapseli

Valkoinen kapseli, koko 0 (noin 18 mm pitkä), jossa on mustalla musteella merkintä ”DRF 231 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vumerity on tarkoitettu aikuispotilaiden aaltomaisen MS-taudin (relapsoiva-remittoiva multipeliskleroosi) hoitoon (ks. kohdasta 5.1 tärkeitä tietoja populaatioista, joilla teho on osoitettu).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Aloituseros on 231 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos suurennetaan seitsemän päivän hoidon jälkeen suositeltuun ylläpitoannokseen 462 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Annoksen pienentäminen väliaikaisesti 231 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa voi vähentää haittavaikutuksina esiintyvien punastumisen ja maha-suolikanavan oireiden esiintyvyyttä. Suositeltua annosta 462 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tulisi jatkaa kuukauden kuluessa.

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hänen ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta. Potilas saa ottaa unohtuneen annoksen vain, jos annosten väliin jää neljä tuntia aikaa. Muussa tapauksessa potilaan tulee odottaa ja ottaa seuraava annos aikataulun mukaisesti.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Diroksimeelifumaraatin turvallisuusprofiili on kontrolloimattomista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella ≥ 55 -vuotiailla potilailla samankaltainen kuin < 55 -vuotiailla potilailla.

Diroksimeelifumaraattia sai kliinisissä tutkimuksissa vain pieni joukko 65-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita eikä niissä ollut mukana riittävästi 65-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita, jotta olisi voitu selvittää, reagoivatko he valmisteeseen eri tavoin kuin nuoremmat potilaat (ks. kohta 5.2). Vaikuttavan aineen vaikutusmekanismin perusteella annoksen muuttamiseen iäkkäillä ei ole teoreettisia perusteita.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).
Diroksimeelifumaraatin pitkäaikaista turvallisuutta ei ole tutkittu keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).
Diroksimeelifumaraattia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Vumerity-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 10 vuoden – alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Ei ole asianmukaista käyttää Vumerity-valmistetta alle 10 vuoden ikäisille lapsille aaltomaisen MS-taudin hoitoon.

Antotapa

Suun kautta.

Vumerity-kapselit tulee niellä kokonaisina ja ehjinä. Kapseleita ei pidä murskata tai pureskella, eikä kapselin sisältöä saa sirotella ruokaan, koska kapselin enteropäällyste estää suoliston ärsytystä.

Vumerity voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2). Ruoan kanssa ottaminen saattaa parantaa siedettävyyttä, jos potilaalla esiintyy punastumista tai maha-suolikanavan häiritsevyyksiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille fumaarihapon estereille (ks. kohta 4.5).

Epäilty tai vahvistettu progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diroksimeelifumaraatti ja dimetyylifumaraatti metaboloituvat suun kautta otettuna monometyylifumaraatiksi (ks. kohta 5.2). Diroksimeelifumaraattiin liittyvät riskit ovat oletettavasti samankaltaisia kuin dimetyylifumaraatilla on raportoitu, vaikka kaikkia jäljempänä lueteltuja riskejä ei ole havaittu spesifisesti diroksimeelifumaraatin käytössä.

Verikokeet/laboratoriotutkimukset

Dimetyylifumaraattihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneiden potilaiden munuaiskokeiden tuloksissa on havaittu muutoksia (ks. kohta 4.8). Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Munuaisten (esim. kreatiniini, veren ureatyyppi ja virtsatutkimus) toiminnan tutkimista suositellaan ennen Vumerity-hoidon aloittamista, 3 ja 6 kuukauden hoidon jälkeen, ja sen jälkeen 6–12 kuukauden välein sekä kliinisen tarpeen mukaan.

Dimetyylifumaraattihoitosta saattaa aiheutua maksavaurio, mukaan lukien maksaentsyymien pitoisuuden nousu ($\geq 3 \times$ normaalin yläraja (ULN)) ja kokonaisbilirubiinitasojen nousu ($\geq 2 \times$ ULN). Maksavaurio saattaa ilmetä välittömästi, viikkojen tai pidemmän ajan kuluttua. Haittavaikutusten on havaittu hävinneen, kun hoito on lopetettu. Seerumin aminotransferaasien (esim. alaniiniaminotransferaasi (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)) ja kokonaisbilirubiinitasojen määrittämistä suositellaan ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan.

Diroksimeelifumaraattia saaneille potilaille voi kehittyä lymfopenia (ks. kohta 4.8). Ennen hoidon aloittamista on määritettävä senhetkinen täydellinen verenkuva, lymfosyytit mukaan lukien. Jos lymfosyyttimäärä on normaalialueen rajan alapuolella, mahdolliset syyt on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista. Vumerity-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joiden lymfosyyttimäärä on ennestään pieni, joten tämän potilasryhmän hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, jolla on vaikea lymfopenia (lymfosyyttimäärä $< 0,5 \times 10^9/l$).

Hoidon aloittamisen jälkeen täydellinen verenkuva, lymfosyytit mukaan lukien, on määritettävä 3 kuukauden välein.

Lymfopeenisten potilaiden tehostettua valvontaa suositellaan progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) lisääntyneen riskin vuoksi seuraavalla tavalla:

- Jos potilaalla on pitkittynyt vaikea lymfopenia (lymfosyyttimäärä on $< 0,5 \times 10^9/l$) yli 6 kuukauden ajan, hoito pitää keskeyttää.
- Jos potilaan absoluuttisen lymfosyyttimäärän kohtalainen väheneminen $\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$ pitkittyy yli kuuden kuukauden ajan, hoidon hyöty-riskisuhde on arvioitava uudelleen.
- Jos potilaan lymfosyyttimäärä on paikallisen laboratorion viitealueen mukaisten normaaliarvojen alarajan (LLN) alle, absoluuttisen lymfosyyttimäärän säännöllistä tarkkailua suositellaan. Lisätekiöt, jotka saattavat entisestään lisätä yksilöllistä PML:n riskiä, on otettava huomioon (ks. PML-alakohta alla).

Lymfosyyttimääriä on seurattava kunnes ne ovat palautuneet (ks. kohta 5.1). Lymfosyyttimäärien palauduttua ja muiden hoitovaihtoehtojen puuttuessa on hoidon keskeyttämisen jälkeen käytettävä kliinistä harkintaa päätettäessä siitä, aloitetaanko Vumerity-hoito uudelleen vai ei.

Magneettikuvaus (MRI)

Ennen hoidon aloittamista lähtötilanteen magneettikuva (yleensä 3 kuukauden sisällä otettu) pitää olla käytettävissä vertailukuvana. Magneettikuvauksen uusimisen tarvetta on arvioitava kansallisten ja paikallisten hoitosuositusten mukaan. Magneettikuvausta voidaan pitää osana tehostettua valvontaa hoidettaessa potilaita, joilla on suurentunut PML-riski. Jos PML:ää epäillään, magneettikuvaus on tehtävä välittömästi osana diagnostiikkaa.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Dimetyylifumaraatilla hoidetuilla potilailla on raportoitu PML:ää (ks. kohta 4.8). PML on John-Cunningham-viruksen (JCV) aiheuttama opportunistinen infektio, joka voi johtaa kuolemaan tai vaikeaan toimintakyvyn heikkenemiseen.

PML-tapauksia on ilmennyt dimetyylifumaraatin ja muiden fumaraatteja sisältävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä, potilaan lymfopenian yhteydessä (lymfosyyttimäärä alle normaaliarvojen alarajan). Pitkittynyt kohtalainen tai vaikea lymfopenia näyttää lisäävän PML:n riskiä dimetyylifumaraattihoidon yhteydessä, mutta riskiä ei kuitenkaan voi poissulkea lievää lymfopeniaa sairastavilla potilailla.

Lisätekiöitä, jotka saattavat vaikuttaa lisääntyneeseen PML:n riskiin lymfopenian yhteydessä, ovat seuraavat:

- Vumerity-hoidon kesto. PML-tapaukset ovat ilmenneet noin 1–5 vuotta kestäneen dimetyylifumaraattihoidon jälkeen, vaikka tarkka suhde hoidon keston on tuntematon.
- voimakas immuunipuolustuksen kannalta tärkeiden CD4+- ja erityisesti CD8+-T-solumäärien väheneminen (ks. kohta 4.8) ja
- aiempi immunosuppressiivinen tai immunomoduloiva hoito (ks. alla).

Lääkäreiden pitää tutkia potilaansa selvittääkseen, ovatko oireet merkki neurologisesta toimintahäiriöstä, ja jos ovat, ovatko ne MS-taudille tyypillisiä vai viittaavatko ne mahdollisesti PML:ään.

PML:ään viittaavan ensilöydöksen tai -oireen ilmaantuessa on lopetettava Vumerity-hoito ja tehtävä asianmukaiset diagnostiset tutkimukset, mukaan lukien JCV:n DNA-määritys aivo-selkäydinnesteestä kvantitatiivisella polymeerasiketjureaktiomenetelmällä (PCR). PML:n oireet voivat olla samankaltaisia MS-taudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa. Tyypilliset PML:ään liittyvät oireet ovat moninaisia, ne etenevät vuorokausien tai viikkojen ajan, ja niihin kuuluu progressiivinen kehon toispuoleinen heikkous tai raajojen kömpelyys, näköhäiriöt sekä ajattelukyvyn, muistin ja orientaation muutokset, jotka johtavat sekavuuteen ja persoonallisuuden muutoksiin. Lääkärien pitää kiinnittää erityistä huomiota PML:ään viittaaviin oireisiin, joita potilas ei välttämättä huomaa. Potilasta on myös neuvottava kertomaan hoidosta kumppanilleen tai häntä hoitaville henkilöille, sillä he saattavat huomata oireita, joita potilas ei huomaa.

PML voi ilmetä ainoastaan, jos potilaalla on JCV-infektio. On otettava huomioon, että lymfopenian vaikutusta seerumista tehtävän JCV-vasta-ainemäärityksen tarkkuuteen ei ole tutkittu dimetyylifumaraattihoitoa tai Vumerity-hoitoa saaneilla potilailla. Myös se on huomioitava, että JCV-vasta-ainemäärityksen negatiivinen tulos (lymfosyöttimäärän ollessa normaali) ei sulje pois myöhemmän JCV-infektion mahdollisuutta.

Jos potilaalle kehittyy PML, Vumerity-hoito on lopetettava pysyvästi.

Hoitoa edeltävät immunosuppressio- tai immunomodulaatiohoidot

Diroksimeelifumaraatin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu silloin, kun potilaat ovat siirtyneet toisista taudin etenemiseen vaikuttavista hoidoista. On mahdollista, että aiempi immunosuppressiohoito vaikuttaa PML:n kehittymiseen.

PML-tapauksia on esiintynyt potilailla, joita on aiemmin hoidettu natalitsumabilla, jonka käytössä PML on varmistettu riski. Lääkäreiden on huomattava, että natalitsumabihoidon äskettäisen lopettamisen jälkeen ilmenneisiin PML-tapauksiin ei välttämättä liity lymfopeniaa.

Lisäksi suurin osa dimetyylifumaraatin käytön yhteydessä varmistetuista PML-tapauksista oli potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet immunomoduloivaa hoitoa.

Kun potilas siirtyy toisesta taudin etenemiseen vaikuttavasta hoidosta Vumerity-valmisteen käyttöön, toisen hoidon puoliintumisaika ja vaikutusmekanismi on otettava huomioon, jotta vältetään additiivinen immuunivaikutus samalla kun pienennetään MS-taudin uudelleen aktivoitumisen riskiä. Täydellisen veren kuvan määrittämistä suositellaan ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana (ks. edellä oleva kohta Verikokeet/laboratoriotutkimukset).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta

Diroksimeelifumaraatin pitkäaikaista turvallisuutta ei ole tutkittu keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Sen vuoksi näiden potilaiden hoitoa on syytä harkita tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Vaikea maksan vajaatoiminta

Diroksimeelifumaraattia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Sen vuoksi näiden potilaiden hoitoa on syytä harkita tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Vaikea aktiivinen ruoansulatuselimistön sairaus

Diroksimeelifumaraattia ei ole tutkittu vaikea-asteista aktiivista ruoansulatuselimistön sairautta sairastavien potilaiden hoidossa. Sen vuoksi näiden potilaiden hoitoa on syytä harkita tarkoin.

Punastuminen

Dimetyylifumaraattia koskevissa kliinisissä avaintutkimuksissa kolmella yhteensä 2 560:sta dimetyylifumaraattihoitoa saaneesta potilaasta esiintyi vakavia punastumisoireita, jotka olivat todennäköisesti yliherkkyyss- tai anafylaktoidisia reaktioita. Nämä haittavaikutukset eivät olleet hengenvaarallisia, mutta ne johtivat sairaalahoitoon. Lääkkeen määrääjien ja potilaiden on oltava tarkkana tämän riskin suhteen vakavien punastumisoireiden esiintyessä Vumerity-valmisteen käytössä (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 4.8).

Terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen tutkimusten perusteella dimetyylifumaraatin käyttöön liittyvä punastuminen on todennäköisesti prostaglandiinivälitteistä. Lyhyestä hoitajaksosta enteropäällysteettömällä 75 mg:n asetyylisalisyylihappoannoksella saattaa olla hyötyä potilaille, jotka kokevat punastumisen sietämättömäksi (ks. kohta 4.5). Punastumisen esiintyvyys ja voimakkuus vähenivät annostelujakson aikana kahdessa terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa.

Anafylaktiset reaktiot

Dimetyylifumaraatin annon jälkeisiä anafylaksia-/anafylaktoidisia reaktiotapauksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Oireita voivat olla hengenahdistus, hypoksia, hypotensio, angioedeema, ihottuma tai urtikaria. Dimetyylifumaraatin aiheuttaman anafylaksian mekanismia ei tunneta. Nämä reaktiot ilmenevät yleensä ensimmäisen annoksen jälkeen, mutta niitä saattaa esiintyä myös milloin tahansa hoidon aikana, ja ne saattavat olla vakavia ja henkeä uhkaavia. Potilaita on neuvottava lopettamaan Vumerity-valmisteen ottaminen ja hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos heillä esiintyy anafylaksian oireita tai löydöksiä. Hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.8).

Infektiot

Infektioiden (60 % vs 58 %) ja vakavien infektioiden (2 % vs 2 %) esiintyvyys oli vaiheen 3 lumekontrolloiduissa tutkimuksissa samankaltaista dimetyylifumaraattia tai lumelääkettä saaneilla potilailla.

Diroksimeelifumaraatilla on immuunivastetta muuntavia vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Vumerity-valmistetta saavia potilaita on neuvottava ilmoittamaan infektio-oireista lääkärille. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, hoidon keskeyttämistä on harkittava ja hyödyt ja riskit on arvioitava uudelleen ennen hoidon jatkamista. Potilaat, joilla on vakavia infektioita, eivät saa aloittaa hoitoa ennen kuin infektio/infektiot on hoidettu.

Vakavien infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä ei havaittu dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla potilailla, joiden lymfosyttimäärä oli alle $0,8 \times 10^9/l$ tai alle $0,5 \times 10^9/l$. Jos Vumerity-hoitoa jatketaan, kun potilaalla on kohtalainen tai vaikea, pitkittynyt lymfopenia, opportunistisen infektion, PML mukaan lukien, mahdollisuutta ei voida sulkea pois (ks. alakohta PML).

Vyöruusu (*herpes zoster* -infektiot)

Diroksimeelifumaraatin ja dimetyylifumaraatin käytön yhteydessä on ilmennyt vyöruusu-otauksia. Suurin osa dimetyylifumaraattiin liittyvistä tapauksista ei ollut vakavia, mutta myös vakavia tapauksia on raportoitu, mukaan lukien disseminoitunut vyöruusu, silmänseudun vyöruusu, korvan vyöruusu, neurologinen *herpes zoster* -infektio, *herpes zoster* -infektion aiheuttama meningoencefaliitti ja *herpes zoster* -infektion aiheuttama meningomyeliitti. Näitä tapahtumia voi ilmetä missä tahansa vaiheessa hoidon aikana. Potilaita on seurattava vyöruusun oireiden ja löydösten havaitsemiseksi etenkin, jos potilaalla on raportoitu samanaikaisesti lymfosytopenia. Jos vyöruusu todetaan, potilaalle pitää antaa

siihen asianmukaista hoitoa. Jos potilaalla on vakava infektio, on harkittava hoidon keskeyttämistä siihen saakka, kunnes infektio on hävinnyt (ks. kohta 4.8).

Hoidon aloittaminen

Hoito tulee aloittaa asteittaisesti, jotta vältettäisiin punastumisoireet ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset (ks. kohta 4.2).

Fanconin oireyhtymä

Dimetyylifumaraattia sisältävän lääkevalmisteen ja muiden fumaarihapon estereiden samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu Fanconin oireyhtymätapauksia. Fanconin oireyhtymän varhainen diagnoosi ja Vumerity-hoidon lopettaminen on tärkeää, jotta munuaisten vajaatoiminta ja osteomalasia voidaan estää, sillä oireyhtymä on yleensä korjaantuva. Tärkeimmät merkit ovat proteinuria, glukosuria (jossa verensokeriarvot ovat normaalit), aminoasiduria ja fosfaturia (mahdollisesti samanaikaisesti hypofosfatemian kanssa). Oireyhtymän edetessä saattaa ilmetä muita oireita, kuten polyuriaa, polydipsiaa ja proksimaalista lihasteikkoutta. Harvoissa tapauksissa saattaa ilmetä hypofosfateemista osteomalasiaa (jonka yhteydessä on paikantamatonta luukipua), kohonnut seerumin alkalisen fosfataasin pitoisuus ja rasitusmurtumia. On tärkeää huomata, että Fanconin oireyhtymä voi ilmetä, vaikka kreatiniinipitoisuus ei olisi kohonnut eikä glomerulusten suodatusnopeus olisi pieni. Jos epäselviä oireita ilmenee, Fanconin oireyhtymä pitää ottaa huomioon ja tehdä asianmukaiset tutkimukset.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden (paikallisesti tai systeemisesti käytettävien) fumaarihapon estereiden samanaikaista käyttöä hoidon aikana on vältettävä.

Vumerity-valmistetta ei pidä antaa samaan aikaan dimetyylifumaraatin kanssa.

Kuljettajaproteiinien estymistä koskevissa tutkimuksissa *in vitro* ja/tai *in vivo*, CYP-entsyymien estymistä ja induktiota selvittäneissä tutkimuksissa *in vitro* tai diroksimeelifumaraatin ja sen tärkeimpien metaboliittien, aktiivisen metaboliitin, monometyylifumaraatin (MMF) ja inaktiivisen metaboliitin 2-hydroksietyyilisukkinimidin (HES) proteiiniin sitoutumista koskevissa tutkimuksissa ei tunnistettu mahdollisia yhteisvaikutusriskejä.

CYP-induktio tutkimukset *in vitro* eivät osoittaneet yhteisvaikutusta dimetyylifumaraatin ja suun kautta annettavien ehkäisyvalmisteiden välillä, mutta tutkimusta ei tehty diroksimeelifumaraatilla. *In vivo* -tutkimuksessa dimetyylifumaraatin samanaikainen anto suun kautta annettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen (norgestimaatti ja etinyyliestradioli) kanssa ei vaikuttanut oleellisesti suun kautta annettavalle ehkäisyvalmisteelle altistukseen. Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty muita progestogeeniä sisältävien suun kautta annettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa, mutta diroksimeelifumaraatin ei odoteta vaikuttavan näille valmisteille altistukseen.

Diroksimeelifumaraatin käyttöä yhdessä syöpälääkkeiden tai immunosuppressiivisten hoitojen kanssa ei ole tutkittu, joten niitä samanaikaisesti käytettäessä on oltava varovainen. MS-potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa pahenemisvaiheiden samanaikaiseen hoitoon lyhytaikaisella laskimoon annettavalla kortikosteroidikuurilla ei liittynyt kliinisesti oleellista infektioiden lisääntymistä.

Rokotteiden, jotka eivät sisällä eläviä taudinaiheuttajia, antoa kansallisen rokotusohjelman mukaisesti voidaan harkita Vumerity-hoidon aikana. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 71 relapsoivaa-remittoivaa MS-tautia (aaltoomaista MS-tautia) sairastavaa potilasta, dimetyylifumaraattia 240 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 6 kuukauden ajan (n = 38) tai pegyloimatonta interferonia vähintään 3 kuukauden ajan (n = 33) saaneilla potilailla saavutettiin samankaltainen immuunivaste (määritettiin ≥ 2 -kertaisena nousuna rokotusta edeltävästä titteristä rokotuksen jälkeiseen titteriin) tetanustoksoidille (muistiantigeeni) ja konjugoituneelle meningokokki C -polysakkaridirokotteelle (neoantigeeni). Immuunivaste konjugoimattoman 23-valentisen

pneumokokkipolysakkaridirokotteen eri serotyypeille (T-solusta riippumaton antigeeni) sen sijaan vaihteli kummassakin hoitoryhmässä. Positiivinen immuunivaste, joka määritettiin vasta-ainetitterin ≥ 4 -kertaisena nousuna näille kolmelle rokotteelle, saavutettiin harvemmillä potilailla kummassakin hoitoryhmässä. Pieniä numeerisia eroja vasteessa tetanustoksoidille ja serotyypin 3 pneumokokkipolysakkaridille havaittiin pegyloimattoman interferonin hyväksi.

Kliinisiä tietoja ei ole saatavissa eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden annon tehosta ja turvallisuudesta Vumerity-hoitoa saaville potilaille. Eläviin rokotteisiin saattaa liittyä suurempi kliinisen infektion riski eikä niitä saa antaa potilaille, ellei tämän riskin poikkeustapauksissa katsota olevan pienempi kuin potilaalle koituva riski, jos rokatusta ei anneta.

Terveille vapaaehtoisille tehtyjen tutkimusten perusteella dimetyylifumaraatin käyttöön liittyvä punastuminen on todennäköisesti prostaglandiinivälitteistä. Kahdessa terveille vapaaehtoisille tehdyssä dimetyylifumaraattia koskeneessa tutkimuksessa enteropäällysteettömän 325 mg:n (tai vastaavan) asetyylisalisyliihappoannoksen anto 30 minuuttia ennen dimetyylifumaraatin antoa 4 vuorokauden ja 4 viikon hoitojakson ajan ei muuttanut dimetyylifumaraatin farmakokineettistä profiilia. Asetyylisalisyliihappohoitoon liittyvät mahdolliset riskit on otettava huomioon ennen samanaikaista käyttöä Vumerity-valmisteen kanssa potilailla, joilla on aaltomainen MS-tauti. Asetyylisalisyliihapon pitkäaikaisesta (> 4 viikkoa) jatkuvasta käytöstä ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Vumerity-hoitoa saavien potilaiden samanaikainen hoito munuaistoksisilla lääkevalmisteilla (esim. aminoglykosideilla, diureeteilla, ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä tai litiumilla) saattaa suurentaa munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten (esim. proteinurian, ks. kohta 4.8) riskiä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja diroksimeelifumaraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Vumerity-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä asianmukaista ehkäisyä (ks. kohta 4.5). Vumerity-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä ja jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan riskin.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö diroksimeelifumaraatti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Vumerity-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Vumerity-valmisteen vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeista saadut tiedot eivät osoittaneet diroksimeelifumaraatin heikentävän urosten tai naaraiden hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vumerity-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Diroksimeelifumaraatti ja dimetyylifumaraatti metaboloituvat suun kautta annettuna nopeasti monometyylifumaraatiksi ennen pääsyä systeemiseen verenkiertoon, ja niiden haittavaikutukset metaboloitumisen jälkeen ovat oletettavasti samanlaisia.

Yleisimmin esiintyneet dimetyylifumaraatin haittavaikutukset olivat punastuminen (35 %) ja maha-suolikanavan oireet (ripuli 14 %, pahoinvointi 12 %, vatsakipu 10 %, ylävatsakipu 10 %). Dimetyylifumaraattihoidon keskeyttämiseen yleisimmin johtaneet haittavaikutukset olivat punastuminen (3 %) ja maha-suolikanavan oireet (4 %)

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Taulukossa 1 esitetään haittavaikutukset, joita raportoitiin useammin dimetyylifumaraattihoidoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla kahdessa vaiheen 3 lumekontrolloidussa kliinisessä avaintutkimuksessa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen suositeltujen termien mukaisesti. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyysluokka
Infektiot	Gastroenteriitti	Yleinen
	Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML) ¹	Tuntematon
	Vyöruusu ¹	Tuntematon
Veri ja imukudos	Lymfopenia ^{1,2}	Yleinen
	Leukopenia	Yleinen
	Trombosytopenia	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen
	Anafylaksia	Tuntematon
	Hengenahdistus	Tuntematon
	Hypoksia	Tuntematon
	Hypotensio	Tuntematon
	Angioedeema	Tuntematon
Hermosto	Poltteen tunne	Yleinen
Verisuonisto	Punastuminen ¹	Hyvin yleinen
	Kuumat aallot	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nuha	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	Ylävatsakipu	Hyvin yleinen
	Vatsakipu	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Dyspepsia	Yleinen
	Gastriitti	Yleinen

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyysluokka
	Ruoansulatuskanavan oireet	Yleinen
Maksa ja sappi	ASAT-arvon nousu ¹	Yleinen
	ALAT-arvon nousu ¹	Yleinen
	Lääkkeen aiheuttama maksavaurio	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Yleinen
	Ihottuma	Yleinen
	Eryteema	Yleinen
	Alopesia	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Proteinuria	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuumotus	Yleinen
Tutkimukset	Ketoaineita virtsassa	Hyvin yleinen
	Albumiinia virtsassa	Yleinen
	Veren valkosolujen määrän väheneminen	Yleinen

¹ Katso lisätietoja kohdasta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

² Lymfopeniaa ilmoitettiin esiintymistiheydellä ”hyvin yleinen” diroksimeelifumaraatin avoimessa, kontrolloimattomassa vaiheen 3 tutkimuksessa

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Punastuminen

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa punastumisen (34 % vs. 5 %) ja kuumien aaltojen (7 % vs. 2 %) esiintyvyys oli suurempi dimetyylifumaraattihoitoa (240 mg kahdesti vuorokaudessa) saaneilla kuin lumehoitoa saaneilla potilailla. Punastumista kuvataan yleensä kasvojen tai kaulan punoituksena tai kuumina aaltoina, mutta se voi käsittää muitakin oireita (esim. lämmön tunne, punaisuus, kutina tai poltteen tunne). Punastumisoireet ilmaantuvat yleensä hoidon alkuvaiheessa (lähinnä ensimmäisen kuukauden aikana). Potilailla, joilla punastumista esiintyy, sitä saattaa esiintyä ajoittain koko dimetyylifumaraattihoidon ajan. Suurimmalla osalla potilaista punastumisoireet olivat voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista kaikkiaan 3 % keskeytti hoidon punastumisen takia. Vakavia punastumisoireita, joille voi olla ominaista yleistynyt eryteema, ihottuma ja/tai kutina, havaittiin alle 1 %:lla dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Diroksimeelifumaraatilla tehdyssä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) punastumista raportoitiin 32,8 %:lla ja kuumia aaltoja 1,6 %:lla diroksimeelifumaraattihoitoa saaneista potilaista, ja dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista 40,6 %:lla raportoitiin punastumista ja 0,8 %:lla kuumia aaltoja. Vakavia punastumiseen liittyviä tapahtumia ei ollut eikä yksikään potilas keskeyttänyt tutkimusta punastumisen vuoksi.

Ruoansulatuselimistö

Maha-suolikanavan oireiden esiintyvyys (esim. ripuli [14 % vs. 10 %], pahoinvointi [12 % vs. 9 %], ylävatsakipu [10 % vs. 6 %], vatsakipu [9 % vs. 4 %], oksentelu [8 % vs. 5 %] ja dyspepsia [5 % vs. 3 %]) oli suurempi dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumehoitoa saaneisiin. Maha-suolikanavan oireet ilmaantuvat yleensä hoidon alkuvaiheessa (lähinnä ensimmäisen kuukauden aikana). Potilailla, joilla maha-suolikanavan oireita esiintyy, nämä saattavat jatkua ajoittain koko dimetyylifumaraattihoidon ajan. Suurimmalla osalla potilaista, joilla maha-suolikanavan oireita esiintyi, ne olivat voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Neljä prosenttia (4 %) dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista keskeytti hoidon maha-suolikanavan oireiden takia. Vakavia maha-suolikanavan oireita, kuten gastroenteriittiä ja gastriittiä, havaittiin 1 %:lla dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

Diroksimeelifumaraatilla ja dimetyylifumaraatilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa raportoidut ruoansulatuselimistön haittavaikutukset esitetään kohdassa 5.1.

Maksan toiminta

Lumekontrolloiduista dimetyylifumaraattitutkimuksista saatujen tietojen perusteella suurimmalla osalla potilaista, joiden maksan transaminaasiarvot olivat suurentuneet, arvot olivat alle 3-kertaiset viitearvojen ylärajaan (upper limit of normal, ULN) nähden. Dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla potilailla havaittiin suurentuneita maksan transaminaasiarvoja lumehoitoa saaneisiin verrattuna ensisijaisesti ensimmäisten kuuden hoitokuukauden aikana. ALAT- ja ASAT-arvojen suurentumista vähintään 3-kertaisiksi ULN:ään verrattuna havaittiin vastaavasti 5 % ja 2 %:lla lumehoitoa saaneista sekä 6 % ja 2 %:lla dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista. Hoidon keskeytti suurentuneiden maksan transaminaasiarvojen takia alle 1 % potilaista. Keskeyttämissä tapahtui yhtä usein dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla ja lumehoitoa saaneilla potilailla. Lääkkeen aiheuttamaan maksavaurioon viittaavaa transaminaasiarvojen suurenemista vähintään 3-kertaisiksi ULN:ään verrattuna ja samanaikaista kokonaisbilirubiinipitoisuuden suurenemista vähintään 2-kertaiseksi ULN:ään verrattuna ei havaittu lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa, mutta näitä on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa dimetyylifumaraatin annon jälkeen ja ne hävisivät hoidon lopettamisen myötä.

Lymfopenia

Vaiheen 3 avoimessa kontrolloimattomassa dioksimeelifumaraattitutkimuksessa hoito keskeytettiin, jos potilaan lymfosyyttimääräksi varmistui alle $0,5 \times 10^9/l$ ja tämä arvo säilyi ≥ 4 viikon ajan.

Lumekontrolloiduissa dimetyylifumaraattitutkimuksissa useimpien potilaiden (yli 98 %) lymfosyyttiarvot olivat normaalit ennen hoidon aloittamista. Keskimääräinen lymfosyyttimäärä pieneni ensimmäisen dimetyylifumaraattihoitovuoden aikana ja tasaantui sen jälkeen. Lymfosyyttimäärät pienenivät keskimäärin noin 30 % lähtötilanteen arvoista. Lymfosyyttimäärien keskiarvot ja mediaanit pysyivät normaaliarvojen rajoissa. Lymfosyyttimääriä alle $0,5 \times 10^9/l$ havaittiin alle 1 %:lla lumehoitoa saaneista ja 6 %:lla dimetyylifumaraattihoitoa saaneista potilaista. Lymfosyyttimäärä oli alle $0,2 \times 10^9/l$ yhdellä dimetyylifumaraattihoitoa saaneella potilaalla, mutta ei yhdelläkään lumehoitoa saaneista.

Kliinisissä tutkimuksissa (sekä kontrolloiduissa että kontrolloimattomissa) 41 %:lla dimetyylifumaraatilla hoidetuista potilaista oli lymfopenia (määritelty näissä tutkimuksissa arvoksi $< 0,91 \times 10^9/l$). Lievää lymfopeniaa (määrät $\geq 0,8 \times 10^9/l - < 0,91 \times 10^9/l$) havaittiin 28 %:lla potilaista; kohtalaisesta lymfopeniaa (määrät $\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$), joka jatkui vähintään kuuden kuukauden ajan, havaittiin 11 %:lla potilaista; vaikeaa lymfopeniaa (määrät $< 0,5 \times 10^9/l$), joka jatkui vähintään kuuden kuukauden ajan, havaittiin 2 %:lla potilaista. Vaikean lymfopenian ryhmässä lymfosyyttimäärä pysyi suurimmalla osalla tasolla $< 0,5 \times 10^9/l$ hoidon jatkuessa.

Lisäksi kontrolloimattomassa, prospektiivisessä markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa dimetyylifumaraattihoitoon viikon 48 kohdalla ($n = 185$) CD4+-T-solut olivat kohtalaisesti (määrä $\geq 0,2 \times 10^9/l - < 0,4 \times 10^9/l$) tai vaikeasti ($< 0,2 \times 10^9/l$) vähentyneet vastaavasti jopa 37 %:lla tai 6 %:lla potilaista, ja CD8+-T-solut olivat yleisemmin vähentyneet jopa 59 %:lla potilaista (määrä $< 0,2 \times 10^9/l$) ja 25 %:lla potilaista (määrä $< 0,1 \times 10^9/l$).

Kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa dimetyylifumaraattihoitoon lopettaneilla potilailla, joiden lymfosyyttimäärä oli alle normaaliarvojen alarajan (lower limit of normal, LLN), seurattiin lymfosyyttimäärän palautumista normaaliarvojen alarajaan (ks. kohta 5.1).

Infektiot, mukaan lukien PML ja opportunistiset infektiot

Dimetyylifumaraatin käytön yhteydessä on raportoitu John Cunningham -viruksen (JCV) aiheuttamia infektioita, joista on aiheutunut progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML) (ks. kohta 4.4). PML saattaa johtaa kuolemaan tai toimintakyvyn vaikeaan heikkenemiseen. Yhdessä kliinisistä tutkimuksista yhdelle dimetyylifumaraattia saaneelle potilaalle kehittyi PML pitkittyneen vaikean lymfopenian yhteydessä (lymfosyyttimäärä 3,5 vuoden ajan pääasiallisesti $< 0,5 \times 10^9/l$), mikä

johti kuolemaan. Markkinoille tulon jälkeen PML:ää on ilmennyt myös kohtalaisen ja lievän lymfopenian yhteydessä ($> 0,5 \times 10^9/l - < LLN$, paikallisen laboratorion viitealueen mukaan).

Useissa PML-tapauksissa T-solualajjoukkojen määrittämisessä PML-diagnoosin aikaan CD8+-T-solumäärän havaittiin vähentyneen arvoon $< 0,1 \times 10^9/l$, kun taas CD4+-T-solujen määrä vaihteli ($< 0,05 - 0,5 \times 10^9/l$) ja korreloi enemmän lymfopenian kokonaisvaikeuden kanssa ($< 0,5 \times 10^9/l - < LLN$). Tämän seurauksena CD4+/CD8+-suhde oli kasvanut näillä potilailla.

Pitkittänyt kohtalainen tai vaikea lymfopenia näyttää lisäävän PML:n riskiä dimetyylifumaraattihoidon ja samoin diroksimeelifumaraattihoidon yhteydessä, mutta PML:ää esiintyi myös dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla potilailla, joilla oli lievä lymfopenia. Lisäksi suurin osa markkinoille tulon jälkeisistä PML-tapauksista esiintyi > 50 -vuotiailla potilailla.

Dimetyylifumaraatin käytön yhteydessä on raportoitu vyöruusua (*herpes zoster* -infektioita). Käynnissä olevassa pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa, jossa dimetyylifumaraattihoitoa sai 1 736 MS-potilasta, noin 5 %:lla potilaista ilmeni vähintään yksi vyöruusutapahtuma. Tapahtumista suurin osa oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Useimmilla potilaista lymfosyyttien määrä oli normaaliarvojen alarajan yläpuolella, myös niillä potilailla, joilla oli vakava vyöruusu. Suurimmalla osalla potilaista, joiden samanaikainen lymfosyyttimäärä oli alle normaaliarvojen alarajan, lymfopenia määriteltiin kohtalaiseksi tai vaikeaksi. Markkinoille tulon jälkeiset vyöruusutapaukset eivät useimmiten olleet vakavia ja hävisivät hoidon myötä. Markkinoille tulon jälkeen vyöruusun saaneiden potilaiden absoluuttisista lymfosyyttimääristä (ALC) on vähän tietoja saatavilla. Raportoiduissa tapauksissa suurimmalla osalla potilaista oli kohtalainen ($\geq 0,5 \times 10^9/l - < 0,8 \times 10^9/l$) tai vaikea ($< 0,5 \times 10^9/l - 0,2 \times 10^9/l$) lymfopenia (ks. kohta 4.4).

Laboratoriotulosten poikkeavuudet

Lumekontrolloiduissa dimetyylifumaraattitutkimuksissa virtsan ketoaineiden määrät (1+ tai sitä suurempi) olivat suurempia dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla (45 %) kuin lumehoitoa saaneilla (10 %). Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu odottamattomia kliinisiä seurauksia.

Dimetyylifumaraattihoitoa saaneiden potilaiden 1,25-(OH)2-D-vitamiinipitoisuudet pienenevät suhteessa lumehoitoa saaneisiin (mediaanin prosentuaalinen lasku kahden vuoden kohdalla lähtötilanteeseen verrattuna 25 % vs. 15 %) ja lisäkilpirauhashormonipitoisuudet suurenevät dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla suhteessa lumehoitoa saaneisiin (mediaanin prosentuaalinen kasvu kahden vuoden kohdalla lähtötilanteesta vastaavasti 29 % vs. 15 %). Kummankin parametrin keskimääräiset arvot pysyvät viitearvojen puitteissa.

Ohimenevää keskimääräisen eosinofiilimäärän suurenemista havaittiin ensimmäisen kahden dimetyylifumaraattihoitokuukauden aikana.

Pediatriset potilaat

Vumerity-valmisteen turvallisuutta pediatrien potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Raportoiduissa yliannostustapauksissa kuvatut oireet ovat olleet yhteneviä valmisteen tunnetun haittavaikutusprofiilin kanssa. Diroksimeelifumaraatin eliminaation tehostamiseen ei ole tunnettuja

hoitokeinoja tai vastalääkettä. Yliannostustapauksissa suositellaan oireenmukaisen hoidon aloittamista kliinisen tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, muut immunosuppressantit. ATC-koodi: L04AX09

Vaikutusmekanismi

Diroksimeelifumaraatin terapeuttisen vaikutuksen mekanismia MS-taudissa ei täysin tunneta. Diroksimeelifumaraatti vaikuttaa tärkeimmän aktiivisen metaboliitin, monometyylifumaraatin, kautta. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että monometyylifumaraatin farmakodynaamiset vaikutukset näyttävät välittyvän ainakin osittain transkriptiotekijä ”Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2:n” (Nrf2) säätelemän signaalireitin kautta. Dimetyylifumaraatin on osoitettu aktivoivan Nrf2-riippuvaisten antioksidanttigeenien ilmentymistä.

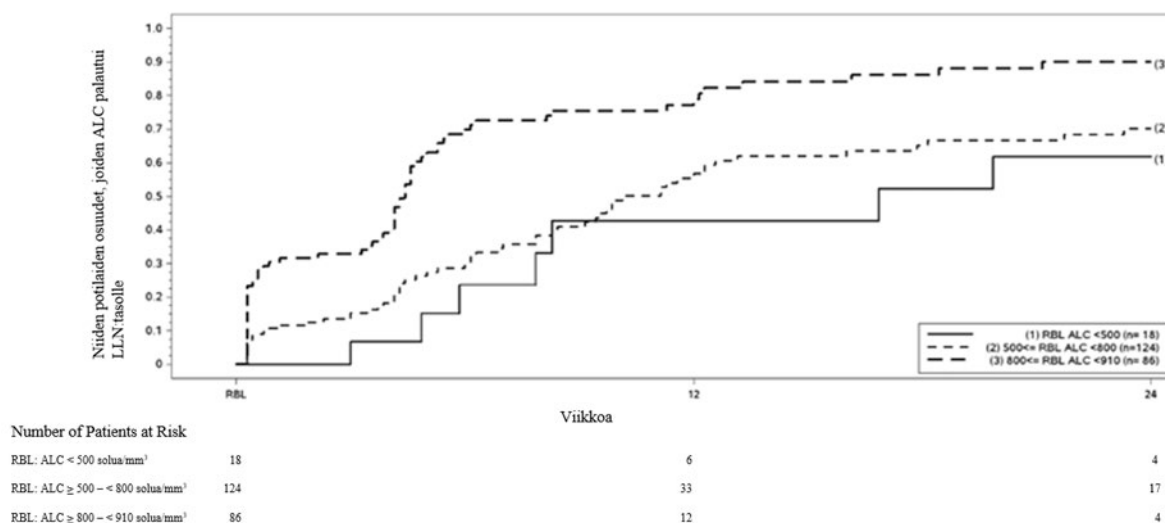
Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutukset immuunijärjestelmään

Dimetyylifumaraatilla osoitettiin kliinisissä tutkimuksissa olevan anti-inflammatorisia ja immuunivastetta muuntavia vaikutuksia. Dimetyylifumaraatti ja monometyylifumaraatti (diroksimeelifumaraatin ja dimetyylifumaraatin aktiivinen metaboliitti) vähentävät merkitsevästi tulehdusreaktiossa tapahtuvaa immuunisolujen aktivaatiota ja tämän jälkeistä proinflammatoristen sytokiinien vapautumista sekä vaikuttavat lymfosyytteihin proinflammatorisia sytokiiniprofiileja (T_H1, T_H17) vaimentaen ja siirtäen tasapainoa kohti anti-inflammatorista (T_H2) vastetta. Vaiheen 3 tutkimuksissa (DEFINE, CONFIRM ja ENDORSE) MS-potilailla keskimääräinen lymfosyyttimäärä pieneni ensimmäisen dimetyylifumaraattihoitovuoden aikana keskimäärin noin 30 % lähtötilanteen arvosta ja tasaantui sen jälkeen. Näissä tutkimuksissa dimetyylifumaraattihoidon lopettaneilla potilailla, joiden lymfosyyttimäärä oli alle normaaliarvojen alarajan (LLN, 910 solua/mm³), seurattiin lymfosyyttimäärän palautumista normaaliarvojen alarajaan.

Kuvassa 1 on esitetty niiden potilaiden osuudet, joiden arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä saavuttavan normaaliarvojen alarajan ilman pitkittynyttä vaikea-asteista lymfopeniaa. Palautumisen lähtötilanteeksi määriteltiin viimeinen hoidon aikana mitattu absoluuttinen lymfosyyttimäärä (ALC) ennen dimetyylifumaraattihoidon lopettamista. Taulukossa 2, taulukossa 3 ja taulukossa 4 on esitetty niiden potilaiden arvioidut osuudet, joiden arvot olivat palautuneet normaaliarvojen alarajaan (absoluuttinen lymfosyyttimäärä $\geq 0,9 \times 10^9/l$) viikolla 12 ja viikolla 24 ja joilla oli palautumisen lähtötilanteessa lievä, keskivaikea tai vaikea lymfopenia, sekä pisteittäiset 95 %:n luottamusvälit. Elossaolofunktion Kaplan-Meier-estimaattorin keskivirhe on laskettu Greenwoodin kaavalla.

Kuva 1: Kaplan-Meierin menetelmällä arvioidut niiden potilaiden osuudet, joiden absoluuttinen lymfosyttimäärä (ALC) palautui palautumisen lähtötilanteesta (RBL) normaaliarvojen alarajaan (LLN) (≥ 910 solua/mm³)



Taulukko 2. Kaplan-Meierin menetelmällä arvioitu niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan; potilaat, joilla oli palautumisen lähtötilanteessa lievä lymfopenia, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia

Riskinalaiset potilaat, joilla lievä lymfopenia, lkm ^a	Lähtötilanne N = 86	Viikko 12 N = 12	Viikko 24 N = 4
Niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan (95 %:n luottamusväli)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Potilaat, joiden absoluuttinen lymfosyttimäärä < 910 ja ≥ 800 solua/mm³ palautumisen lähtötilanteessa, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia.

Taulukko 3. Kaplan-Meierin menetelmällä arvioitu niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan; potilaat, joilla oli palautumisen lähtötilanteessa keskivaikea lymfopenia, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia

Riskinalaiset potilaat, joilla keskivaikea lymfopenia, lkm ^a	Lähtötilanne N = 124	Viikko 12 N = 33	Viikko 24 N = 17
Niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan (95 %:n luottamusväli)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Potilaat, joiden absoluuttinen lymfosyttimäärä < 800 ja ≥ 500 solua/mm³ palautumisen lähtötilanteessa, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia.

Taulukko 4. Kaplan-Meierin menetelmällä arvioitu niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan; potilaat, joilla oli palautumisen lähtötilanteessa vaikea-asteinen lymfopenia, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia

Riskinalaiset potilaat, joilla vaikea lymfopenia, lkm^a	Lähtötilanne N = 18	Viikko 12 N = 6	Viikko 24 N = 4
Niiden potilaiden osuus, joiden arvot palautuivat normaaliarvojen alarajaan (95 %:n luottamusväli)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Potilaat, joiden absoluuttinen lymfosyyttimäärä < 500 solua/mm³ palautumisen lähtötilanteessa, pois lukien potilaat, joilla oli pitkittynyt vaikea-asteinen lymfopenia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Diroksimeelifumaraatti ja dimetyylifumaraatti metaboloituvat suun kautta annettuna nopeasti esteraasien välityksellä samaksi aktiiviseksi metaboliitiksi, monometyylifumaraatiksi, ennen pääsyä systeemiseen verenkiertoon. Diroksimeelifumaraatin ja dimetyylifumaraatin farmakokinetiikan on monometyylifumaraattialtistusta analyoimalla osoitettu olevan vertailukelpoinen (ks. kohta 5.2), joten tehon profiilit ovat oletettavasti samanlaiset.

Kliiniset dimetyylifumaraattitutkimukset

Aaltomaista (relapsoivaa–remittoivaa) MS-tautia (RRMS) sairastavilla potilailla tehtiin kaksi kahden vuoden kestoista, satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua tutkimusta (DEFINE [1 234 potilasta] ja CONFIRM [1 417 potilasta]). Näihin tutkimuksiin ei otettu mukaan MS-taudin progressiivisia muotoja sairastavia potilaita.

Teho (ks. seuraava taulukko) ja turvallisuus osoitettiin potilailla, joiden EDSS-pisteet (Expanded Disability Status Scale) olivat 0–5, joilla oli ilmennyt vähintään yksi pahenemisvaihe satunnaistamista edeltäneen vuoden aikana tai joilla kuuden viikon sisällä ennen satunnaistamista tehty aivojen magneettikuvaus osoitti vähintään yhden gadoliniumilla tehostuvan (Gd+) leesion. CONFIRM-tutkimus sisälsi arvioitsijan osalta sokkoutetun glatirameeriasetaattivertailuvalmisteryhmän (tutkimushoidon vastetta arvioiva tutkimuslääkäri/tutkija oli sokkoutettu).

DEFINE-tutkimuksessa potilasjoukkoa lähtötilanteessa kuvaavat mediaaniarvot olivat 39 vuoden ikä, sairauden kesto 7,0 vuotta ja EDSS-pistemäärä 2,0. Lisäksi 16 %:lla potilaista EDSS-pistemäärä oli yli 3,5, 28 %:lla oli ollut vähintään 2 pahenemisvaihetta edellisenä vuonna ja 42 % potilaista oli aikaisemmin saanut hoitoa jollakin hyväksytyistä MS-taudin lääkehoidoista. MRI-ryhmässä 36 %:lla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista oli lähtötilanteessa Gd+-leesioita (Gd+-leesioiden keskimääräinen lukumäärä 1,4).

CONFIRM-tutkimuksessa potilasjoukkoa lähtötilanteessa kuvaavat mediaaniarvot olivat 37 vuoden ikä, sairauden kesto 6,0 vuotta ja EDSS-pistemäärä 2,5. Lisäksi 17 %:lla potilaista EDSS-pistemäärä oli yli 3,5, 32 %:lla oli ollut vähintään 2 pahenemisvaihetta edellisenä vuonna ja 30 % potilaista oli aikaisemmin saanut hoitoa jollakin hyväksytyistä MS-taudin lääkehoidoista. MRI-ryhmässä 45 %:lla tutkimukseen mukaan otetuista potilaista oli lähtötilanteessa Gd+-leesioita (Gd+-leesioiden keskimääräinen lukumäärä 2,4).

Dimetyylifumaraattihoitoa saaneiden potilaiden seuraavat päätetapahtumat pienenevät kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi lumehoitoon verrattuna: DEFINE-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, pahenemisvaiheiden saaneiden potilaiden osuus kahden vuoden hoidon aikana; ja CONFIRM-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä (ARR) kahden vuoden hoidon aikana.

CONFIRM-tutkimuksessa pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä oli glatirameeriasetaatilla 0,286 ja lumevalmisteella 0,401. Tämä vastaa 29 %:n (p = 0,013) vähenemistä.

	DEFINE		CONFIRM		
	Lume	dimetyyli- fumaraatti 240 mg kahdesti vuorokaudess a	Lume	dimetyyli- fumaraatti 240 mg kahdesti vuorokaudess a	Glatira- meeri- asetaatti
Kliiniset päätetapahtumat^a					
Potilaiden lukumäärä	408	410	363	359	350
Vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä (ARR)	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Esiintyvyyssuhde (95 %:n luottamusväli)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Pahenemisvaiheen saaneiden osuus	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riskitiheyssuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Niiden potilaiden osuus, joilla toimintakyky heikkeni (varmistettu 12 viikon ajalta)	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Riskitiheyssuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Niiden potilaiden osuus, joilla toimintakyky heikkeni (varmistettu 24 viikon ajalta)	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Riskitiheyssuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
MRI-päätetapahtumat^b					
Potilaiden lukumäärä	165	152	144	147	161
Uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-leesioiden keskimääräinen (mediaani) lukumäärä 2 vuoden aikana	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Leesioiden keskusuhde (95 %:n luottamusväli)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Gd-leesioiden keskimääräinen (mediaani) lukumäärä 2 vuoden kuluttua	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Kerroinsuhde (Odds Ratio) (95 %:n luottamusväli)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Uusien T1-hypointensiivisten leesioiden keskimääräinen (mediaani) lukumäärä 2 vuoden aikana	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**

	DEFINE		CONFIRM		
	Lume	dimetyyli- fumaraatti 240 mg kahdesti vuorokaudess a	Lume	dimetyyli- fumaraatti 240 mg kahdesti vuorokaudess a	Glatira- meeri- asettaatti
Leesioiden keskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aKaikki kliinisten päätetapahtumien analyysit olivat hoitoaikkeen (intent-to-treat, ITT) mukaisia; ^bMRI-analyysissä käytettiin MRI-kohorttia

*p-arvo alle 0,05; **p-arvo alle 0,01; ***p-arvo alle 0,0001; #ei tilastollisesti merkitsevä

Avoimeen, kontrolloimattomaan 8 vuoden pituiseen jatkotutkimukseen (ENDORSE) rekrytoitiin pivotaalitutkimuksista (DEFINE ja CONFIRM) 1 736 aaltomaista (relapsoivaa–remittoivaa) MS-tautia (RRMS) sairastavaa soveltuva potilasta. Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida dimetyylifumaraatin pitkän aikavälin turvallisuutta aaltomaista (relapsoivaa–remittoivaa) MS-tautia sairastavilla potilailla. Noin puolet 1 736 potilaasta (909, 52 %) sai hoitoa 6 vuotta tai pidempään. 501 potilasta sai kaikissa kolmessa tutkimuksessa jatkuvasti hoitona 240 mg dimetyylifumaraattia kahdesti vuorokaudessa, ja 249 potilasta, jotka saivat aikaisemmin DEFINE- ja CONFIRM-tutkimuksissa lumelääkettä, sai ENDORSE-tutkimuksessa hoitona 240 mg kahdesti vuorokaudessa. Potilaat, jotka saivat jatkuvaa hoitoa kahdesti päivässä, saivat hoitoa enintään 12 vuoden ajan.

ENDORSE-tutkimuksen aikana yli puolella potilaista, jotka saivat 240 mg dimetyylifumaraattia kahdesti vuorokaudessa, ei todettu pahenemisvaihetta. Potilailla, jotka saivat kaikissa kolmessa tutkimuksessa jatkuvaa hoitoa kahdesti vuorokaudessa, vakioitu vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä oli DEFINE- ja CONFIRM-tutkimuksissa 0,187 (95 %:n luottamusväli: 0,156, 0,224) ja ENDORSE-tutkimuksessa 0,141 (95 %:n luottamusväli: 0,119, 0,167). Vakioitu vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä väheni aiemmin lumelääkehoitoa saaneilla potilailla DEFINE- ja CONFIRM-tutkimusten arvosta 0,330 (95 %:n luottamusväli: 0,266, 0,408) ENDORSE-tutkimuksessa arvoon 0,149 (95 %:n luottamusväli: 0,116, 0,190).

ENDORSE-tutkimuksessa suurimmalla osalla potilaista (> 75 %) ei ollut vahvistettua toimintakyvyn heikkenemistä (mitattuna 6 kuukautta jatkuneena toimintakyvyn heikkenemisenä). Kolmen tutkimuksen yhdistetyt tulokset osoittivat, että dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla potilailla toimintakyvyn heikkeneminen oli yhdenmukaista ja sen esiintyvyys vähäistä ja että ENDORSE-tutkimuksessa keskimääräiset EDSS-pistemäärät suurenevät hieman. Magneettikuvaukseen perustuvat arviointit (vuoteen 6 asti, mukaan lukien 752 potilasta, jotka olivat aiemmin DEFINE- ja CONFIRM-tutkimuksissa olleet mukana magneettikuvauskohortissa) osoittivat, että suurimmalla osalla potilaista (noin 90 %) ei ollut Gd-tehosteisia leesioita. Kuuden vuoden aikana vuosittainen uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-leesioiden ja uusien T1-leesioiden vakioitu keskimääräinen lukumäärä pysyi pienenä.

Teho potilailla, joiden tauti on erittäin aktiivinen:

DEFINE- ja CONFIRM-tutkimuksissa hoitovaikutuksen pahenemisvaiheisiin havaittiin olevan yhdenmukainen niiden potilaiden alaryhmässä, joilla tauti oli erittäin aktiivinen, kun taas hoitovaikutusta toimintakyvyn jatkuvaan heikkenemiseen (varmistettu 3 kuukauden ajalta) ei ollut selvästi osoitettavissa. Erittäin aktiivinen tauti määriteltiin tutkimusasetelmassa seuraavasti:

- Potilaat, joilla oli vähintään 2 pahenemisvaihetta vuoden aikana ja vähintään yksi aivojen MRI-kuvauksessa todettu Gd-tehosteinen leesio (n = 42 DEFINE-tutkimuksessa; n = 51 CONFIRM-tutkimuksessa) tai
- Potilaat, jotka eivät olleet saaneet vastetta asianmukaisesti toteutettuun interferonibeetahoitoon (vähintään yksi hoitovuosi), kun heillä oli ollut vähintään yksi hoidon aikainen pahenemisvaihe edeltävänä vuonna ja vähintään yhdeksän aivojen MRI-tutkimuksessa todettua T2-hyperintensiivistä leesiota tai vähintään yksi Gd-tehosteinen leesio, tai potilaat, joilla pahenemisvaiheiden määrä ei ollut muuttunut tai se oli lisääntynyt viimeksi kuluneen vuoden

aikana verrattuna sitä edeltäviin 2 vuoteen (n = 177 DEFINE-tutkimuksessa; n = 141 CONFIRM-tutkimuksessa).

Kliiniset Vumerity-tutkimukset

Maha-suolikanavaan liittyvää diroksimeelifumaraatin siedettävyyttä arvioitiin satunnaistetussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (EVOLVE-MS-2) 504 aikuispotilaalla, joilla oli aaltomainen (relapsoiva–remittoiva) MS-tauti. Tutkimus käsitti 5 viikon pituisen kaksoissokkoutetun hoitajakson, jossa oli kaksi hoitoryhmää. Potilailla oli yhden viikon titrausjakso, ja heidät satunnaistettiin (1:1) saamaan 462 mg diroksimeelifumaraattia kahdesti vuorokaudessa (n = 253) tai 240 mg dimetyylifumaraattia kahdesti vuorokaudessa (n = 251). Potilaita lähtötilanteessa kuvaavien arvojen mediaanit olivat 44 vuoden ikä, sairauden kesto 6,0 vuotta ja EDSS-pistemäärä 2,5. Tässä tutkimuksessa tutkittiin siedettävyyttä maha-suolikanavassa käyttäen Individual GI Symptom and Impact Scale (IGISIS) -asteikkoa, jossa arvioitiin viiden yksittäisen maha-suolikanavan oireen – pahoinvoinnin, oksentelun, ylävatsakivun, alavatsakivun ja ripulin – esiintyvyyttä, voimakkuutta, alkamisen ajankohtaa, kestoa ja toiminnallista vaikutusta.

Maha-suolikanavan haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys oli diroksimeelifumaraattiryhmässä 34,8 % ja dimetyylifumaraattiryhmässä 49,0 %. Hoidon keskeyttäneitä oli yhteensä 1,6 % diroksimeelifumaraattiryhmässä ja 6 % dimetyylifumaraattiryhmässä, ja siedettävyyteen maha-suolikanavassa liittyvistä syistä johtuvia keskeytyksiä oli 0,8 % diroksimeelifumaraattiryhmässä ja 4,8 % dimetyylifumaraattiryhmässä. Hoidosta aiheutuneet maha-suolikanavan haittavaikutukset, joiden yleisyys oli ≥ 5 % diroksimeelifumaraatilla ja dimetyylifumaraatilla, olivat ripuli (15,4 % ja 22,3 %), pahoinvointi (14,6 % ja 20,7 %), ylävatsakipu (6,7 % ja 15,5 %), vatsakipu (6,3 % ja 9,6 %), alavatsakipu (5,9 % ja 6,8 %) ja oksentelu (3,6 % ja 8,8 %).

Pediatriset potilaat

Vumerity-valmisteen tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Vumerity-valmisteen käytöstä MS-taudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettu diroksimeelifumaraatti käy esteraasien välityksellä läpi nopean presysteemisen hydrolyysin ja muuntuu pääasiallisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, monometyylifumaraatiksi, ja merkittäväksi inaktiiviseksi metaboliitiksi 2-hydroksietyyilisukkinimidiksi (HES). Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen diroksimeelifumaraattia ei ole plasmassa mitattavia määriä. Siksi kaikki diroksimeelifumaraattiin liittyvät farmakokineettiset analyysit tehtiin plasman monometyylifumaraattipitoisuuksista. Farmakokineettiset tiedot saatiin kymmenestä terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä tehdystä kliinisestä tutkimuksesta, kahdesta MS-potilailla tehdystä tutkimuksesta ja populaatiofarmakokineettisistä analyyseistä. Farmakokineettinen arviointi on osoittanut, että monometyylifumaraattialtistus aikuisille suun kautta annetun 462 mg:n diroksimeelifumaraattiannoksen ja 240 mg:n dimetyylifumaraattiannoksen jälkeen on bioekvivalentti; diroksimeelifumaraatin yleinen teho- ja turvallisuusprofiili on näin ollen oletettavasti samankaltainen kuin dimetyylifumaraatilla.

Imeytyminen

Monometyylifumaraatin T_{max} on 2,5–3 tuntia (mediaani). Plasman huippupitoisuuden (C_{max}) ja kokonaisaltistuksen (AUC) arvot suurenevät tutkituilla annoksilla (49–980 mg) suhteessa annokseen. Kun diroksimeelifumaraattia annettiin EVOLVE-MS-1-tutkimuksessa MS-potilaille 462 mg kahdesti vuorokaudessa, monometyylifumaraatin keskimääräinen C_{max} oli 2,11 mg/l. Aamuannoksen jälkeinen

keskimääräinen AUC_{last} oli 4,15 mg.h/l. Monometyylifumaraatin vakaan tilan keskimääräisen päivittäisen AUC -arvon (AUC_{ss}) MS-potilailla arvioitiin olevan 8,32 mg.h/l.

Diroksimeelifumaraatin antaminen samaan aikaan runsasrasvaisen, runsaskalorisen aterian kanssa ei vaikuttanut monometyylifumaraatin AUC -arvoon, mutta johti C_{max} -arvon pienenemiseen noin 44 % paastotilaan verrattuna. Monometyylifumaraatin C_{max} -arvo pieneni vähärasvaisten ja keskirasvaisten arterioiden yhteydessä noin 12 % (vähärasvainen arteria) ja 25 % (keskirasvainen arteria).

Ruoka ei vaikuttanut monometyylifumaraattialtistukseen kliinisesti merkittävästi. Näin ollen Vumerity voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Diroksimeelifumaraatin annon jälkeen monometyylifumaraatin näennäinen jakautumistilavuus (V_d) terveillä tutkittavilla on 72–83 l. Monometyylifumaraatista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin alle 25 % eikä sitoutuminen ollut pitoisuudesta riippuvaista.

Biotransformaatio

Diroksimeelifumaraatti metaboloituu ihmisissä valtaosin kaikkialla ruoansulatuskanavassa, veressä ja kudoksissa olevien esteraasien välityksellä, ennen kuin se pääsee systeemiseen verenkiertoon. Diroksimeelifumaraatin esteraasimetabolia tuottaa pääasiassa sekä aktiivista metaboliittia monometyylifumaraattia että inaktiivista metaboliittia 2-hydroksietyylisukkinimidia (HES).

Monometyylifumaraatin metaboloituminen jatkuu edelleen esteraasien välityksellä, jota seuraa sitruunahappokierto, ilman sytokromi P450 (CYP) -järjestelmän osallistumista metaboliaan. Monometyylifumaraatista muodostuneet metaboliitit plasmassa ovat fumaarihappo, sitruunahappo ja glukoosi.

Eliminaatio

Monometyylifumaraatti eliminoituu pääasiassa uloshengitysilman hiilidioksidina ja virtsaan vain vähäisinä määrinä. Monometyylifumaraatin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 1 tunti, eikä monometyylifumaraattialtistuksesta plasmassa aiheutunut kertymistä annettaessa useita diroksimeelifumaraattiannoksia. Dimetyylifumaraattia koskevassa tutkimuksessa hiilidioksidin (CO_2) uloshengityksen määritettiin olevan ensisijainen poistumisreitti, ja se kattaa noin 60 % annoksesta. Toissijaisia poistumisreittejä ovat munuaiset (15,5 % annoksesta) ja uloste (0,9 % annoksesta).

2-hydroksietyylisukkinimidi (HES) eliminoituu plasmasta siten, että $t_{1/2}$ on 10,7–14,8 tuntia. 2-hydroksietyylisukkinimidi (HES) eliminoituu pääasiassa virtsaan.

Lineaarisuus

Monometyylifumaraattialtistus suurenee suunnilleen suhteessa annokseen, kun annetaan yksi tai useampi tutkitun suuruinen annos (49–980 mg).

Farmakokinetiikka erityispopulaatioilla

Paino on monometyylifumaraattialtistuksen tärkein kovariaatti, sillä C_{max} - ja AUC -arvot suurenevät kevyemmällä tutkittavilla diroksimeelifumaraatin annon jälkeen. Vaikutusta kliinisissä tutkimuksissa käytettyihin turvallisuus- ja tehomittareihin ei havaittu. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa painon perusteella.

Sukupuoli ja ikä eivät vaikuttaneet tilastollisesti merkitsevästi diroksimeelifumaraatin C_{max} - ja AUC -arvoihin. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Monometyylifumaraatin farmakokineettistä profiilia diroksimeelifumaraatin annon jälkeen ei ole tutkittu. Monometyylifumaraatin farmakokineettiset parametrit diroksimeelifumaraatin annon jälkeen korreloivat painon kanssa. Näin ollen on oletettavissa, että sama annos johtaa suurempaan altistukseen pediatriassa potilailla, jotka painavat vähemmän kuin aikuiset. Dimetyylifumaraatin farmakokineettistä profiilia, kun valmistetta annettiin 240 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, arvioitiin pienessä, avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa aaltomaista (relapsoivaa-remittoivaa) MS-tautia (RRMS) sairastavilla 13–17-vuotiailla potilailla (n = 21). Dimetyylifumaraatin farmakokinetiikka näillä nuorilla potilailla oli samankaltainen aikuisilla potilailla aiemmin todetun kanssa.

Etninen tausta

Etnisellä taustalla ei ollut vaikutusta monometyylifumaraatin tai 2-hydroksietyyylisukkinimidin (HES) farmakokineettiseen profiiliin diroksimeelifumaraatin annon jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa tutkittiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta diroksimeelifumaraatin farmakokineettiseen profiiliin, lievää (eGFR 60–89 ml/min/1,73 cm³), keskivaikeaa (eGFR 30–59 ml/min/1,73 cm³) tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min/1,73 cm³) sairastavien potilaiden monometyylifumaraattialtistus ei muuttunut kliinisesti oleellisesti. 2-hydroksietyyylisukkinimidialtistus suureni kuitenkin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä 1,3- (lievä), 1,8- (keskivaikea) ja 2,7-kertaiseksi (vaikea munuaisten vajaatoiminta) (ks. kohta 4.8). Diroksimeelifumaraatin pitkäaikaisesta käytöstä keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon ei ole tietoja saatavissa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Koska diroksimeelifumaraatti ja monometyylifumaraatti metaboloituvat esteraasien välityksellä ilman sytokromi P450 (CYP) -järjestelmän osallistumista metaboliaan, farmakokinetiikkaa ei tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksikologia

Munuaistoksisuus ilmeni rotilla ja apinoilla munuaistiehyiden rappeutumisenä / nekroosina ja regeneraationa, munuaistiehyiden hypertrofiana ja/tai interstitiaalisena fibroosina, munuaisten painon lisääntymisenä ja muutoksina kliinisissä patologiaparametreissa (virtsan määrä, ominaispaino ja munuaisvaurion biologiset merkkiaineet). Munuaisten haittavaikutuksia havaittiin kroonista toksikologiaa koskevissa tutkimuksissa monometyylifumaraattialtistuksella, joka vastasi diroksimeelifumaraatin suurimman ihmiselle suositellun annoksen (MRHD) AUC-arvoa.

Hiirten ja rottien maha-suolikanavan toksisuus koostui limakalvon hyperplasiasta ja hyperkeratoosista ei-rauhasmahassa (etumahassa) ja pohjukaissuolessa. Apinoilla huonoon siedettävyyteen maha-suolikanavassa liittyi tyypillisesti annosriippuvaista oksentelua, mahan ärtymistä, verenvuotoa ja tulehdusta sekä ripulia. Näitä löydöksiä ilmeni monometyylifumaraattialtistuksella, joka oli vähintään kaksinkertainen diroksimeelifumaraatin suurimman ihmiselle suositellun annoksen AUC-arvoon nähden.

Kolmella urosrotalla havaittiin 91 päivää kestäneessä toksisuustutkimuksessa sydäntulehdus ja sydämen nekroosi monometyylifumaraattialtistuksella, joka oli nelinkertainen diroksimeelifumaraatin suurimman ihmiselle suositellun annoksen AUC-arvoon nähden. Näitä sydänlöydöksiä havaittiin myös muissa toksisuustutkimuksissa rotilla, myös hoitamattomilla verrokeilla, mutta ei apinoilla. Näin ollen

nämä sydäntulehdukset todennäköisesti edustavat rotilla yleisten taustaleesioiden pahenemista, jolla ei ole merkitystä ihmiselle.

Apinoilla havaittiin 91 päivää kestäneessä toksisuustutkimuksessa proksimaalisessa ja distaalisisessa reisiluussa ja proksimaalisessa sääriluussa osittain palautuvaa kasvulevyn dysplasiaa monometyylifumaraattialtistuksella, joka oli 15-kertainen diroksimeelifumaraatin suurimman ihmiselle suositellun annoksen AUC-arvoon nähden. Luutoksisuus saattaa liittyä apinoiden esipuberteetti-ikään, koska luuston kehitys häiriintyi myös nuorilla rotilla (ks. jäljempänä), mutta pienemmät annokset eivät vaikuttaneet luustoon pitkäaikaisessa apinoilla tai kypsässä iässä olevilla aikuisilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa. Luustolöydösten merkitys aikuispotilaille on hoitoannoksella vähäinen.

rasH2-hiirten villityypin poikueissa havaittiin kivistoksisuutta, johon sisältyi minimaalista ituepiteelin rappeutumista, isokokoisten esisiittiöiden lisääntynyttä ilmaantuvuutta, esisiittiöiden lievää vähenemistä tiehyiden epiteelissä ja kivesten painon vähenemistä. Nämä löydökset ilmenivät monometyylifumaraattialtistuksilla, jotka olivat 15-kertaisia diroksimeelifumaraatin suurimman ihmiselle suositellun annoksen AUC-arvoon nähden, mikä osoittaa, että hoitoannoksella merkitys ihmiselle on vähäinen.

Genotoksisuus

Diroksimeelifumaraatin *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa ei todettu näyttöä kliinisesti oleellisesta genotoksisuudesta.

Karsinogeenisuus

Diroksimeelifumaraattia tutkittiin transgeenisessä biotestissä siirtogeenisillä *rasH2*-hiirillä ja 2 vuoden kestoisessa biotestissä rotilla. Diroksimeelifumaraatti ei ollut karsinogeeninen siirtogeenisillä hiirillä ja naarasrotilla, mutta se lisäsi urosrotilla kiveksen välisoludenoomien ilmaantuvuutta annoksella 150 mg/kg/vrk (monometyylifumaraattialtistus oli noin kaksinkertainen suurimman ihmiselle suositellun annoksen AUC-arvoon nähden). Näiden löydösten merkitystä ihmisille aiheutuvan riskin kannalta ei tunneta.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Diroksimeelifumaraatti ei heikentänyt rotilla urosten tai naaraiden hedelmällisyyttä monometyylifumaraattialtistuksella, joka oli noin seitsenkertainen diroksimeelifumaraatin suurimman ihmiselle suositellun annoksen AUC-arvoon nähden.

Diroksimeelifumaraattia suun kautta organogeneesin aikana 40, 100 ja 400 mg/kg/vrk saaneilla rotilla havaittiin sikiöiden pienempiä painoja ja vaihtelua sikiön luuston luutumisessa emolle toksisilla diroksimeelifumaraattiannoksilla 400 mg/kg/vrk. Haittavaikutukseton altistustaso (NOAEL-taso) oli noin kaksinkertainen diroksimeelifumaraatin suurimmasta ihmiselle suositellusta annoksesta aiheutuvaan monometyylifumaraatin AUC-arvoon nähden.

Kaniineilla, joille annettiin 50, 150 ja 350 mg/kg/vrk diroksimeelifumaraattia suun kautta koko organogeneesin ajan, havaittiin annoksella ≥ 150 mg/kg/vrk luuston epämuodostumien lisääntymistä (nikaman keskiosan poikkeavuus, vaikea rintalastan virheasento sekä nikaman poikkeavuus ja siihen liittyvä kylkiluun poikkeavuus). Annoksella 350 mg/kg/vrk esiintyi myös enemmän vaihtelua luustossa, keskenmenoja, implantaation jälkeisiä keskenmenoja ja vastaavaa sikiön elinkelpoisuuden vähenemistä, mikä mahdollisesti liittyi emoon kohdistuvaan toksisuuteen. NOAEL-taso oli noin kaksinkertainen diroksimeelifumaraatin suurimmasta ihmiselle suositellusta annoksesta aiheutuvaan monometyylifumaraatin AUC-arvoon nähden. Luuston epämuodostumien merkitys ihmisen kannalta on toistaiseksi tuntematon.

Tutkimuksessa, joka koski kehitystä ennen syntymää ja syntymän jälkeen, tiineille rotille annettiin diroksimeelifumaraattia suun kautta annoksina 40, 100 tai 400 mg/kg/vrk tiineyden aikana

synnytykseen saakka ja imetyksen aikana. Siinä havaittiin emon painon vähentyneen / painonkehityksen heikentyneen ja ruoankulutuksen vähentyneen, mihin liittyi poikasten syntymäpainon ja painon/painonkehityksen heikentyminen. NOAEL-taso oli noin kolminkertainen diroksimeelifumaraatin suurimmasta ihmiselle suositellusta annoksesta aiheutuvaan monometyylifumaraatin AUC-arvoon nähden.

Toksisuus nuorilla eläimillä

Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa diroksimeelifumaraattia annettiin suun kautta 25. syntymän jälkeisestä päivästä 63. syntymän jälkeiseen päivään saakka, mikä vastaa ihmisillä aikaväliä noin 2–3-vuotiaasta murrosikään. Munuaisissa ja ei-rauhasmahassa havaitun kohde-elintoksisuuden lisäksi havaittiin luustoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien reisiluun koon, massan ja tiheyden väheneminen ja muutokset luiden muodossa. Luihin liittyvien vaikutusten suhde vähentyneeseen painoon on mahdollinen, mutta suoran vaikutuksen osallisuutta ei voida poissulkea. NOAEL-taso oli noin 1,4-kertainen diroksimeelifumaraatin suurimmasta ihmiselle suositellusta annoksesta aiheutuvaan monometyylifumaraatin AUC-arvoon nähden. Luihin liittyvien löydösten merkitys aikuispotilaille on vähäinen. Merkitystä lapsipotilaille ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) tyyppi A
Krospovidoni tyyppi A
Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Trietyylisitraatti
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Kaliumkloridi
Karrageeni

Kapselin painatus (musta muste)

Shellakka
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki, jossa on polypropeeninen turvasuljin ja silikageelikuiivausaine.

Pakkauskoko:

Pakkaus sisältää 120 (1 purkki) tai 360 (3 purkkia) kovaa enterokapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1585/001

EU/1/21/1585/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 marraskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vumerity 231 mg kovat enterokapselit
diroximel fumarate

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 231 mg diroksimeelifumaraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

120 kovia enterokapselia
360 kovia enterokapselia (3 x 120)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa murskata tai pureskella.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivausainetta ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäisessä purkissa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1585/001 120 kovaa enterokapselia
EU/1/21/1585/002 360 kovaa enterokapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vumerity

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vumerity 231 mg kovat enterokapselit
diroximel fumarate

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 231 mg diroksimeelifumaraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

120 kovaa enterokapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ei saa murskata tai pureskella.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivausainetta ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäisessä purkissa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1585/001 120 kovaa enterokapselia
EU/1/21/1585/002 360 kovaa enterokapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vumerity 231 mg kovat enterokapselit diroksimeelifumaraatti (diroximel fumarate)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Vumerity on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vumerity-valmistetta
3. Miten Vumerity-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vumerity-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Vumerity on ja mihin sitä käytetään

Mitä Vumerity on

Vumerity sisältää vaikuttavana aineena **diroksimeelifumaraattia**.

Mihin Vumerity-valmistetta käytetään

Vumerity-valmistetta käytetään aaltomaisen (relapsoivan–remittoivan) multippeliskleroosin eli MS-taudin hoitoon aikuispotilailla.

MS-tauti on pitkäaikais sairaus, jossa immuunijärjestelmä (kehon luonnollinen puolustusjärjestelmä) toimii virheellisesti ja hyökkää keskushermoston joitakin osia (aivot, selkäydin ja silmän näköhermo) vastaan ja aiheuttaa siten tulehduksen, joka vahingoittaa hermoja ja niitä ympäröivää eristävää kerrosta. Aaltomaiselle MS-taudille tyypillisiä piirteitä ovat toistuvat hermosto-oireiden pahenemisvaiheet (relapsit). Oireet vaihtelevat potilaskohtaisesti, mutta yleensä niitä ovat kävelyvaikeudet sekä tasapaino- ja näköhäiriöt (esim. hämärtynyt näkö tai näkeminen kahtena). Nämä oireet saattavat hävitä täysin, kun pahenemisvaihe on ohi, mutta jotkin ongelmista saattavat jäädä pysyviksi.

Miten Vumerity vaikuttaa

Lääkkeen uskotaan vaikuttavan lisäämällä Nrf2-nimisen valkuaisaineen (proteiinin) toimintaa. Se säätelee tiettyä perintöainesta (tiettyjä geenejä), joka tuottaa antioksidantteja. Antioksidantit puolestaan osallistuvat solujen suojaamiseen vaurioilta. Tämä auttaa säätelemään immuunijärjestelmän aktiivisuutta ja vähentämään aivojen ja selkäytimen vaurioita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vumerity-valmistetta

Älä ota Vumerity-valmistetta

- jos olet allerginen diroksimeelifumaraatille, senkaltaisille aineille (joita kutsutaan fumaraateiksi tai fumaarihapon estereiksi) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinun epäillään kärsivän harvinaisesta aivoinfektiosta, jota kutsutaan progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi (PML), tai jos PML on vahvistettu.

Varoitukset ja varotoimet

Vumerity saattaa vaikuttaa **veren valkosolumäärään, munuaisiin ja maksaan**. Ennen kuin aloitat Vumerity-kapseleiden ottamisen, lääkäri määrää verikokeen veren valkosolumäärän sekä munuaisten ja maksan toiminnan selvittämiseksi. Lääkäri tarkistaa nämä verikokeet säännöllisesti hoidon aikana. Jos valkosolut vähenevät hoidon aikana, lääkäri voi harkita lisäkokeita tai hoidon lopettamista.

Jos epäilet, että MS-tautisi on pahenemassa (esim. heikkoutta tai näkömuutoksia) tai jos huomaat uusia oireita, keskustele asiasta lääkärin kanssa viipymättä, sillä nämä saattavat olla harvinaisen aivoinfektion, progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML), oireita. PML on vakava sairaus, joka saattaa johtaa toimintakyvyn vaikeaan heikkenemiseen tai kuolemaan. Lue tiedot kohdasta PML ja vähentynyt lymfosyyttimäärä tämän pakkausselosteen kohdassa 4.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Vumerity-valmistetta, jos sinulla on

- vakava **infektio** (esim. keuhkokuume)
- vaikea-asteinen **munuaissairaus**
- vaikea-asteinen **maksasairaus**
- **maha-** tai **suolistosairaus**.

Punastuminen (kasvojen tai kehon punoitus) on yleinen haittavaikutus. Vakava punastuminen, johon liittyy muita oireita, voi olla merkki vaikeasta allergisesta reaktiosta. Sitä on havaittu pienellä joukolla potilaita, katso kohta 'Vaikeat allergiset reaktiot' tämän selosteen kohdasta 4. Jos sinulla on haittaavaa punastumista, kerro siitä lääkärille, sillä hän voi mahdollisesti antaa sinulle lääkettä sen hoitoon.

Vumerity voi aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, jota kutsutaan nimellä yliherkkyysoireyhtymä. Sinun pitää tietää kaikki tärkeät merkit ja oireet, joita on tarkkailtava Vumerity-valmistetta käyttäessäsi. Lue tiedot kohdasta Vaikeat allergiset reaktiot tämän pakkausselosteen kohdassa 4.

Vumerity-hoidon yhteydessä saattaa ilmetä vyöruusu (*herpes zoster* -infektio). Joissain tapauksissa on esiintynyt vakavia liitännäistauteja. Jos epäilet, että sinulla on vyöruusun oireita, **ilmoita siitä lääkärille välittömästi**. Oireet luetellaan tämän pakkausselosteen kohdassa 4.

Samankaltaisia vaikuttavia aineita sisältävän lääkkeen (dimetyylifumaraatti yhdistelmänä muiden fumaarihapon estereiden kanssa) samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu harvinaista mutta vakavaa munuaissairautta (Fanconin oireyhtymä). Jos huomaat virtsaavasi tavanomaista enemmän, olevasi tavallista janoisempi ja juovasi normaalia enemmän tai lihastesi tuntuvan tavallista heikommilta tai jos sinulle tulee luunmurtuma tai sinulla on särkyä ja kipua, keskustele lääkärin kanssa mahdollisimman pian, jotta näitä voidaan tutkia.

Lapset ja nuoret

Älä anna Vumerity-valmistetta lapsille tai nuorille, koska sen tehosta ja turvallisuudesta näillä potilailla on rajoitetusti tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Vumerity

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Erityisesti:

- **fumaarihapon estereitä** (fumaraatteja) sisältäviä lääkkeitä
- **elimistön immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä**, mukaan lukien **solunsalpaajia, immuunisalpaajia** tai **muita MS-taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä**
- **munuaisiin vaikuttavia lääkkeitä, mukaan lukien** jotkin **antibiootit** (kuten *aminoglykosidit* infektioiden hoitoon), **nesteenpoistoläkkeet, tietyn tyyppiset kipulääkkeet** (esim. ibuprofeeni ja muut samankaltaiset tulehduskipulääkkeet, käsikauppalääkkeet mukaan lukien) ja **litiumia** sisältävät lääkkeet
- Tietyn tyyppisten rokotteiden (*elävien rokotteiden*) antamista Vumerity-valmisteen käytön aikana pitää välttää, koska se saattaa altistaa sinut infektiolle. Lääkäri kertoo, voidaanko sinulle antaa muun tyyppisiä rokotteita (rokotteita, jotka eivät sisällä eläviä taudinaiheuttajia).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Älä käytä Vumerity-valmistetta, jos olet raskaana, ellet ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa. Tämä johtuu siitä, että Vumerity voisi vahingoittaa sikiötä. Jos voit tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää luotettavaa ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuvatko diroksimeelifumaraatti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Lääkäri auttaa sinua päättämään, pitääkö sinun lopettaa imetys vai Vumerity-hoito. Tällöin on punnittava imetyksestä lapselle koituvaa hyötyä suhteessa sinulle hoidosta koituvaan hyötyyn.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vumerity ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

3. Miten Vumerity-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Aloitusannos

Suosittelun aloitusannos on 231 mg (yksi kapseli) kahdesti päivässä. Käytä tätä aloitusannostusta 7 päivän ajan. Ota sen jälkeen ylläpitoannos.

Ylläpitoannos

Suosittelun ylläpitoannos on 462 mg (kaksi kapselia) kahdesti päivässä.

Vumerity otetaan suun kautta.

Niele kapselit kokonaisina veden kanssa. Älä murskaa tai pureskele kapselia äläkä sirottele sen sisältöä ruokaan, sillä se saattaa lisätä joitakin haittavaikutuksia.

Voit ottaa Vumerity-kapselit aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Jos sinulla on haittavaikutuksia, kuten punastumista tai mahavaivoja, lääkkeen ottaminen ruoan kanssa saattaa vähentää näitä oireita.

Jos otat enemmän Vumerity-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian monta kapselia, **ota heti yhteyttä lääkäriin**. Sinulla voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin mitä on kuvattu jäljempänä olevassa kohdassa 4.

Jos unohtat ottaa Vumerity-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos seuraavan hoitoaikataulun mukaisen annoksen ottamiseen on vielä vähintään 4 tuntia, voit ottaa unohtuneen annoksen. Muutoin jätä unohtunut annos ottamatta ja odota seuraavaa hoitoaikataulun mukaista annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

PML ja vähentynyt lymfosyyttimäärä

Saatavissa oleva tieto ei riitä PML:n esiintymistiheyden arviointiin (tuntematon).

Vumerity saattaa pienentää veren valkosolumäärää. Pieni valkosolumäärä voi suurentaa infektiovaaraa, mukaan lukien erään harvinaisen aivojen infektiota eli progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) vaaraa. PML saattaa johtaa toimintakyvyn vaikeaan heikkenemiseen tai kuolemaan. PML:ää on esiintynyt 1–5 vuotta kestäneen dimetyylifumaraattihoidon (samankaltainen lääke) jälkeen, joten lääkärisi tulisi jatkaa valkosoluarvojesi seurantaan koko hoidon ajan, ja sinun tulee kiinnittää huomiota alla kuvattuihin mahdollisiin PML-oireisiin. PML:n riski saattaa olla suurentunut, jos olet aiemmin ottanut lääkettä, joka vaikuttaa heikentävästi kehosi immuunijärjestelmään.

PML:n oireet voivat olla samankaltaisia MS-taudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa. Näitä oireita voivat olla kehon toispuoleinen heikkous tai sen paheneminen, kömpelyys, näön, ajattelukyvyyn tai muistin muutokset, sekavuus tai persoonallisuuden muutos tai puhe- ja kommunikointivaikeudet, jotka kestävät kauemmin kuin muutaman päivän.

Jos uskot, että MS-tautisi on pahenemassa tai jos huomaat uusia oireita Vumerity-hoidon aikana, on erittäin tärkeää, että keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian. Keskustele myös kumppanisi tai sinua hoitavien henkilöiden kanssa, ja kerro heille hoidostasi. Sinulle saattaa ilmaantua oireita, joita et huomaa itse.

→ Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista

Vaikeat allergiset reaktiot

Saatavissa oleva tieto ei riitä vaikeiden allergisten reaktioiden esiintymistiheyden arviointiin (tuntematon).

Punastuminen on hyvin yleinen haittavaikutus. Jos punastumisen yhteydessä kuitenkin esiintyy punoittavaa ihottumaa tai nokkosihottumaa **ja** sinulle ilmaantuu mikä tahansa seuraavista oireista:

- kasvojen, huulten, suun tai kielen turvotus (*angioedeema*)
- hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai hengenahdistus (*dyspnea, hypoksia*)
- huimaus tai tajunnanmenetykset (*hypotensio*)

silloin kyseessä saattaa olla vaikea allerginen reaktio (*anafylaksia*).

→ **Lopeta Vumerity-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin**

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (näitä voi esiintyä useammalla kuin 1 ihmisellä 10:stä)

- kasvojen punoitus (*punastuminen*) tai lämmön, kuumotuksen, poltteen tai kutinan tunne kehossa
- ripuli
- pahoinvointi
- mahakipu tai -kouristukset.

Haittavaikutukset, jotka voidaan todeta veri- tai virtsakokeissa

- virtsakoetuloksissa näkyy Vumerity-hoidon aikana hyvin yleisesti ketoneiksi kutsuttuja aineita, joita elimistö tuottaa luontaisesti.
- veren valkosolujen vähyys (*lymfopenia, leukopenia*). Veren valkosolujen vähyys voi tarkoittaa, että elimistösi vastustuskyky infektioita vastaan on heikentynyt. Jos sinulla on vakava infektio (esim. keuhkokuume), kerro siitä heti lääkäriille.

Keskustele lääkärin kanssa, miten näitä haittavaikutuksia voidaan hoitaa. Lääkäri saattaa pienentää annostasi. Älä pienennä annostasi, ellei lääkäri kehota niin tekemään.

Yleiset (näitä voi esiintyä enintään 1 ihmisellä 10:stä)

- maha-suolitulehdus (*gastroenteriitti*)
- oksentelu
- ruoansulatushäiriö (*dyspepsia*)
- mahan limakalvon tulehdus (*gastriitti*)
- ruoansulatuselimestön häiriöt (*maha-suolikanavan oire*)
- polttava tunne
- kuumat aallot, kuumuuden tunne
- ihon kutina
- ihottuma
- vaaleanpunertavat tai punertavat läiskät iholla (*eryteema*)
- hiustenlähtö (*alopesia*)

Haittavaikutukset, jotka voidaan todeta veri- tai virtsakokeissa

- proteiinia (*albumiinia*) virtsassa (*proteinuria*)
- maksaentsyymien (*ALAT, ASAT*) suurentunut pitoisuus veressä.

Melko harvinaiset (näitä voi esiintyä enintään 1 ihmisellä 100:sta)

- allergiset reaktiot (*yliherkkyys*)
- verihiutaleiden väheneminen.

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- verikokeessa todettava lääkkeestä johtuva maksavaurio ja maksaentsyymitasojen nousu (*ALAT tai ASAT yhdessä bilirubiinin kanssa*)
- vyöruusu (*herpes zoster* -infektio), jonka oireita voivat olla rakkulat, ihon kirvely, kutina tai kipu, jotka ilmenevät tyypillisesti kehon yläosan tai kasvojen toisella puolella, ja muut oireet, kuten kuume ja voimattomuus infektion alkuvaiheessa, joita seuraa tunnottomuus, kutina tai punaiset laikut ja voimakas kipu.
- nenän vuotaminen (*vetinen nuha*)

Haettavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haettavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haettavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haettavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haettavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Vumerity-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vumerity sisältää

Vaikuttava aine on diroksimeelifumaraatti.

Yksi kapseli sisältää 231 mg diroksimeelifumaraattia.

Muut aineet ovat: kapselin sisältö: metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) tyyppi A, krosprovidoni tyyppi A, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kolloidinen piidioksidi, trietyylisitraatti, talkki, magnesiumstearaatti; kapselin kuori: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), kaliumkloridi, karrageeni; kapselin painomuste: musta rautaoksidi (E172), shellakka, kaliumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Vumerity 231 mg kovat enterokapselit ovat valkoisia, ja niissä on mustalla musteella merkintä ”DRF 231 mg”.

Vumerity-kapseleita on saatavana 120 tai 360 (3 x 120) kapselin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +3572 2 765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.