

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Vumerity 231 mg tvrde želučanootporne kapsule

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 231 mg diroksimelfumarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tvrda želučanootporna kapsula

Bijela kapsula veličine 0 (duga približno 18 mm), s oznakom „DRF 231 mg“ otisnutom crnom tintom.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Vumerity je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (vidjeti dio 5.1 za važne informacije o populacijama za koje je ustanovljena djelotvornost).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

#### Doziranje

Početna doza je 231 mg dvaput na dan. Nakon 7 dana dozu je potrebno povisiti na preporučenu dozu održavanja od 462 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.4).

Privremeno smanjenje doze na 231 mg dvaput na dan može smanjiti pojavu navala crvenila i nuspojave probavnog sustava. Unutar mjesec dana potrebno je nastaviti s preporučenom dozom od 462 mg dvaput na dan.

Ako bolesnik propusti dozu, ne smije uzeti dvostruku dozu. Bolesnik smije uzeti propuštenu dozu samo ako će između doza biti razmak od 4 sata. U suprotnom, bolesnik treba pričekati vrijeme kada prema rasporedu uzima sljedeću dozu.

#### *Posebne populacije*

##### *Starije osobe*

Na temelju podataka iz nekontroliranih ispitivanja sigurnosni profil diroksimelfumarata u bolesnika u dobi od 55 i više godina čini se sličnim onome u bolesnika mlađih od 55 godina. U kliničkim ispitivanjima s diroksimelfumaratom izloženost bolesnika u dobi od 65 i više godina bila je ograničena i nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 i više godina kako bi se utvrdilo reagiraju li oni drugačije od mlađih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Na temelju mehanizma djelovanja djelatne tvari, nema teorijskih razloga za prilagodbu doze u starijih osoba.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). Dugoročna sigurnost diroksimelfumarata nije ispitivana u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Diroksimelfumarat nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vumerity u djece i adolescenata u dobi od 10 do manje od 18 godina nisu još ustanovljene.

Nema relevantne primjene lijeka Vumerity u djece mlađe od 10 godina za indikaciju relapsno-remitirajuće multiple skleroze.

### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kapsule se moraju progutati cijele i u neoštećenom stanju. Kapsule se ne smiju drobiti ili žvakati, a sadržaj se ne smije posipati po hrani jer acidorezistentna ovojnica kapsule sprječava iritirajući učinak na crijeva.

Vumerity se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Uzimanje lijeka Vumerity s hranom može poboljšati podnošljivost u bolesnika koji imaju navale crvenila ili gastrointestinalne nuspojave (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili druge estere fumaratne kiseline (vidjeti dio 4.5).

Suspektna ili potvrđena progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Pri peroralnoj primjeni, diroksimelfumarat i dimetilfumarat metaboliziraju se u monometilfumarat (vidjeti dio 5.2). Očekuje se da su rizici povezani s diroksimelfumaratom slični onima zabilježenim uz dimetilfumarat, premda nisu svi rizici navedeni u nastavku opaženi specifično uz diroksimelfumarat.

### Krvni/laboratorijski testovi

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih dimetilfumaratom primijećene su promjene u laboratorijskim testovima bubrega (vidjeti dio 4.8). Nisu poznate kliničke implikacije tih promjena. Preporučene su procjene bubrežne funkcije (npr. kreatinin, ureja u krvi i pretraga urina) prije početka liječenja lijekom Vumerity, nakon 3 i 6 mjeseci liječenja, zatim svakih 6 do 12 mjeseci te kako je klinički indicirano.

Liječenje dimetilfumaratom može za posljedicu imati oštećenje jetre izazvano lijekom, uključujući povišenje jetrenih enzima ( $\geq 3$  puta iznad gornje granice normale (GGN)) i povišenje razina ukupnog bilirubina ( $\geq 2$  GGN). Te promjene mogu nastupiti odmah, nakon nekoliko tjedana ili nakon duljeg vremena. Nestanak nuspojava opažen je nakon prekida liječenja. Prije započinjanja liječenja te tijekom liječenja preporučuju se procjene aminotransferaza u serumu (npr. alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST)) i razine ukupnog bilirubina kako je klinički indicirano.

Bolesnici liječeni diroksimelfumaratom mogu razviti limfopeniju (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja mora se provesti pretraga kompletne krvne slike, uključujući broj limfocita. Ako se utvrdi da je broj limfocita ispod normalnog raspona, treba obaviti temeljitu procjenu mogućih uzroka prije početka liječenja. Vumerity nije ispitivan u bolesnika s već postojećim niskim brojem limfocita pa je potreban oprez pri liječenju takvih bolesnika. Liječenje se ne smije počinjati u bolesnika s teškom limfopenijom (broj limfocita  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).

Nakon početka terapije, pretraga kompletne krvne slike, uključujući broj limfocita, mora se provesti svaka 3 mjeseca.

Zbog povećanog rizika od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML-a) u bolesnika s limfopenijom, preporučuju se sljedeće dodatne mjere opreza:

- Liječenje je potrebno prekinuti u bolesnika s dugotrajnom teškom limfopenijom (broj limfocita  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) koja traje dulje od 6 mjeseci.
- U bolesnika s trajnim umjerenim smanjenjima apsolutnog broja limfocita  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  do  $< 0,8 \times 10^9/l$  dulje od 6 mjeseci potrebno je ponovno procijeniti omjer koristi i rizika liječenja.
- U bolesnika s brojem limfocita nižim od vrijednosti GGN-a definirane referentnim rasponom lokalnog laboratorija, preporučuje se redovito praćenje apsolutnog broja limfocita. Treba razmotriti dodatne čimbenike koji bi mogli dodatno povećati pojedinačni rizik od PML-a (vidjeti dio o PML-u u nastavku).

Broj limfocita treba pratiti do oporavka (vidjeti dio 5.1). Nakon oporavka i u nedostatku zamjenskih opcija liječenja, odluku o tome da li ponovno započeti liječenje lijekom Vumerity nakon prekida terapije treba temeljiti na kliničkoj procjeni.

#### Snimanje magnetskom rezonancijom (MR)

Prije početka liječenja treba biti na raspolaganju početni MR nalaz (napravljen obično unutar 3 mjeseca), kao referentni nalaz. Potrebu za daljnjim pregledima MR-om treba uzeti u obzir u skladu s nacionalnim i lokalnim preporukama. Snimanje MR-om može se smatrati dijelom pojačanog praćenja u bolesnika za koje se smatra da imaju povećan rizik od PML-a. U slučaju kliničke sumnje na PML, treba odmah provesti snimanje MR-om u dijagnostičke svrhe.

#### Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

PML je zabilježen u bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom (vidjeti dio 4.8). PML je oportunistička infekcija koju uzrokuje John Cunninghamov virus (JCV), a može biti smrtonosna ili imati za posljedicu tešku onesposobljenost.

Do pojave PML-a došlo je uz dimetilfumarat i druge lijekove koji sadrže fumarate u prisutnosti limfopenije (broj limfocita manji od donje granice normalnih vrijednosti [DGN]). Čini se da dugotrajna umjerenost do teška limfopenija uz primjenu dimetilfumarata povećava rizik od PML-a, ali rizik se ne može isključiti ni u bolesnika s blagom limfopenijom.

Dodatni čimbenici koji bi mogli pridonijeti povećanju rizika od PML-a u stanju limfopenije su:

- trajanje terapije lijekom Vumerity. Slučajevi PML-a pojavili su se nakon približno 1 do 5 godina liječenja dimetilfumaratom, iako točna povezanost s trajanjem liječenja nije poznata.
- značajna smanjenja broja T stanica CD4+ i posebice CD8+ koje su važne za imunološku obranu (vidjeti dio 4.8)
- prethodne imunosupresivne ili imunomodulatorne terapije (vidjeti u nastavku).

Liječnici moraju procijeniti stanje bolesnika da bi odredili upućuju li simptomi na neurološku disfunkciju i, ako upućuju, jesu li ti simptomi tipični za multiplu sklerozu ili možda upućuju na PML.

Na prvi znak ili simptom koji upućuje na PML, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Vumerity i provesti odgovarajuće dijagnostičke procjene, uključujući utvrđivanje prisutnosti DNA JCV-a u cerebrospinalnoj tekućini metodom kvantitativne lančane reakcije polimeraze (PCR). Simptomi PML-a mogu biti slični onima kod relapsa MS-a. Tipični simptomi povezani s PML-om su raznovrsni, razvijaju se danima do tjednima, a uključuju progresivnu slabost na jednoj strani tijela ili nespretnost udova, smetnje vida i promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji što dovodi do smetenosti i promjene osobnosti. Liječnici moraju obratiti posebnu pozornost na simptome koji upućuju na PML, a koje bolesnik možda neće primijetiti. Uz to, bolesnicima je potrebno savjetovati da partnera ili njegovatelja obavijeste o svom liječenju jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

PML se može pojaviti samo u prisutnosti JCV infekcije. Potrebno je uzeti u obzir da utjecaj limfopenije na točnost testiranja na anti-JCV antitijela u serumu nije ispitan u bolesnika koji se liječe dimetilfumaratom ili lijekom Vumerity. Potrebno je imati na umu i to da negativan test na anti-JCV antitijela (uz normalan broj limfocita) ne isključuje mogućnost naknadne infekcije JCV-om.

Ako se u bolesnika razvije PML, potrebno je trajno prekinuti liječenje lijekom Vumerity.

#### Prethodne imunosupresivne ili imunomodulirajuće terapije

Nema provedenih ispitivanja ocjene djelotvornosti i sigurnosti diroksimelfumarata prilikom prelaska bolesnika s druge terapije koja modificira tijek bolesti. Prethodna imunosupresivna terapija može pridonijeti razvoju PML-a.

Slučajevi PML-a zabilježeni su u bolesnika koji su prethodno liječeni natalizumabom, za koji je PML utvrđeni rizik. Liječnici trebaju imati na umu da slučajevi PML-a do kojih je došlo nakon nedavnog prekida liječenja natalizumabom možda ne uključuju limfopeniju.

Uz to, do većine potvrđenih slučajeva PML-a povezanih s dimetilfumaratom došlo je u bolesnika koji su prethodno primali imunomodulatornu terapiju.

Kod prelaska bolesnika s druge terapije koja modificira tijek bolesti na Vumerity, treba uzeti u obzir poluvijek i način djelovanja druge terapije kako bi se izbjegao aditivni imunološki učinak uz istodobno smanjenje rizika od reaktivacije MS-a. Preporučuje se provesti kompletnu krvnu sliku prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja (vidjeti Krvni/laboratorijski testovi u tekstu iznad).

#### Teško oštećenje funkcije bubrega

Dugoročna sigurnost diroksimelfumarata nije ispitivana u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Stoga je pri razmatranju liječenja takvih bolesnika potreban oprez (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Teško oštećenje funkcije jetre

Diroksimelfumarat nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga je pri razmatranju liječenja takvih bolesnika potreban oprez (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Teška aktivna bolest probavnog sustava

Diroksimelfumarat nije ispitivan u bolesnika s teškom aktivnom bolešću probavnog sustava. Stoga je pri razmatranju liječenja takvih bolesnika potreban oprez.

#### Navala crvenila

U ključnim kliničkim ispitivanjima dimetilfumarata, 3 od ukupno 2560 bolesnika liječenih dimetilfumaratom imala su ozbiljne simptome navale crvenila koje su vjerojatno bile reakcije preosjetljivosti ili anafilaktoidne reakcije. Te nuspojave nisu bile opasne po život, ali je zbog njih bila

potrebna hospitalizacija. Propisivači i bolesnici trebaju obratiti pozornost na tu mogućnost u slučaju pojave teških reakcija navala crvenila povezanih s lijekom Vumerity (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 4.8).

Podaci iz ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima upućuju na to da je navala crvenila povezana s dimetilfumaratom najvjerojatnije posredovana prostaglandinima. Kratkotrajno liječenje dozom od 75 mg acetilsalicilatne kiseline bez acidorezistentne ovojnice može imati povoljan učinak u bolesnika s nepodnošljivim navalama crvenila (vidjeti dio 4.5). U dva ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima smanjila se pojava i težina navale crvenila u razdoblju doziranja.

### Anafilaktičke reakcije

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi anafilaksije/anafilaktoidne reakcije nakon primjene dimetilfumarata. Simptomi mogu uključivati dispneju, hipoksiju, hipotenziju, angioedem, osip ili urtikariju. Mehanizam kojim dimetilfumarat izaziva anafilaksiju nije poznat. Te reakcije uglavnom nastaju nakon prve doze, ali se također mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja te biti ozbiljne i opasne po život. Bolesnicima se mora savjetovati da prestanu uzimati Vumerity i potraže hitnu medicinsku pomoć ako osjete znakove ili simptome anafilaksije. Ne smije se ponovno započeti s liječenjem (vidjeti dio 4.8).

### Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 s dimetilfumaratom incidencija infekcija (60% naspram 58%) i ozbiljnih infekcija (2% naspram 2%) bila je slična u bolesnika liječenih dimetilfumaratom ili onih koji su dobivali placebo.

Diroksimelfumarat pokazuje imunomodulatorna svojstva (vidjeti dio 5.1).

Bolesnicima koji uzimaju Vumerity treba savjetovati da o simptomima infekcije obavijeste liječnika. Ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja i ponovno procijeniti omjer koristi i rizika prije nastavka terapije. Bolesnici s ozbiljnim infekcijama ne smiju započeti liječenje sve dok infekcija ne bude izliječena.

Nije uočena povećana incidencija ozbiljnih infekcija u bolesnika liječenih dimetilfumaratom s brojem limfocita  $< 0,8 \times 10^9/l$  ili  $< 0,5 \times 10^9/l$  (vidjeti dio 4.8). Ako se terapija lijekom Vumerity nastavi uz prisutnu umjerenu do tešku produljenu limfopeniju, ne može se isključiti rizik od oportunističke infekcije, uključujući PML (vidjeti odlomak o PML-u).

### Herpes zoster infekcije

Tijekom primjene diroksimelfumarata i dimetilfumarata zabilježeni su slučajevi herpes zostera. Većina slučajeva povezana s dimetilfumaratom nije bila ozbiljne prirode, ali prijavljeni su i ozbiljni slučajevi, uključujući diseminirani oblik herpes zostera, očni herpes zoster, ušni herpes zoster, herpes zoster infekciju neurološkog sustava, meningoencefalitis uzrokovan herpes zosterom te meningomijelitis uzrokovan herpes zosterom. Ovi se događaji mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma herpes zostera, osobito ako je istodobno prisutna i limfocitopenija. U slučaju pojave herpes zostera, potrebno je primijeniti odgovarajuće liječenje. U bolesnika s ozbiljnim infekcijama potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja dok se infekcija ne izliječi (vidjeti dio 4.8).

### Početak liječenja

Liječenje treba započeti postupno kako bi se smanjila učestalost navala crvenila i gastrointestinalnih nuspojava (vidjeti dio 4.2).

## Fanconijev sindrom

Prijavljeni su slučajevi Fanconijeva sindroma povezani s primjenom lijeka koji sadrži dimetilfumarat u kombinaciji s drugim esterima fumaratne kiseline. Rano dijagnosticiranje Fanconijeva sindroma i prekid liječenja lijekom Vumerity važni su za sprječavanje nastanka oštećenja funkcije bubrega i osteomalacije, jer je ovaj sindrom obično reverzibilan. Njegovi su najvažniji znakovi proteinurija, glikozurija (uz normalne razine šećera u krvi), hiperaminoacidurija i fosfaturija (moguće prisutna istodobno s hipofosfatemijom). Progresija može uključivati simptome kao što su poliurija, polidipsija i slabost proksimalnih mišića. U rijetkim slučajevima može se pojaviti hipofosfatemična osteomalacija s nelokaliziranim bolovima u kostima, povišenom razinom alkalne fosfataze u serumu i prijelomima zamora (stres frakturama). Važno je imati na umu da se Fanconijev sindrom može pojaviti i bez povišenih razina kreatinina ili smanjene brzine glomerularne filtracije. U slučaju pojave nejasnih simptoma, potrebno je uzeti u obzir Fanconijev sindrom te provesti odgovarajuće pretrage.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Tijekom liječenja potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu drugih estera fumaratne kiseline (topikalnu ili sistemsku).

Vumerity se ne smije primjenjivati istodobno s dimetilfumaratom.

Potencijalni rizici interakcija nisu ustanovljeni u *in vitro* i/ili *in vivo* ispitivanjima inhibicije prijenosnika, *in vitro* ispitivanjima inhibicije i indukcije CYP-a ili ispitivanju vezanja diroksimelfumarata i njegovih glavnih metabolita, aktivnog metabolita monometilfumarata (MMF) i neaktivnog metabolita 2-hidroksietilsukcinimida (HES) na proteine.

Iako nisu provedena ispitivanja s diroksimelfumaratom, *in vitro* ispitivanja indukcije CYP-a nisu pokazala interakciju dimetilfumarata i oralnih kontraceptiva. U jednom *in vivo* ispitivanju istodobna primjena dimetilfumarata s kombiniranim oralnim kontraceptivom (norgestimat i etinilestradiol) nije značajno promijenila izloženost oralnim kontraceptivima. Iako nisu provedena ispitivanja interakcija s oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene, ne očekuje se učinak diroksimelfumarata na izloženost tim kontraceptivima.

Diroksimelfumarat nije ispitivan u kombinaciji s antineoplastičnim ili imunosupresivnim terapijama pa je stoga potreban oprez tijekom istodobne primjene. U kliničkim ispitivanjima MS-a, istodobno liječenje relapsa kratkotrajnom intravenskom primjenom kortikosteroida nije bilo povezano s klinički relevantnim porastom infekcije.

Tijekom terapije lijekom Vumerity mogu se razmotriti istodobna cijepljenja neživim cjepivima prema nacionalnom programu cijepljenja. U kliničkom ispitivanju koje je uključilo 71 bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom, bolesnici koji su primali dimetilfumarat u dozi od 240 mg dvaput dnevno najmanje 6 mjeseci ( $n = 38$ ) ili nepegilirani interferon najmanje 3 mjeseca ( $n = 33$ ) razvili su usporediv imunološki odgovor (definiran kao povećanje titra poslije cijepljenja za  $\geq 2$  puta u odnosu na onaj prije cijepljenja) na toksoid tetanusa (anamnestički antigen) i polisaharidno konjugirano cjepivo protiv meningokoka skupine C (novi antigen), dok je imunološki odgovor na različite serotipove nekonjugiranog 23-valentnog polisaharidnog pneumokoknog cjepiva (antigen neovisan o T-stanicama) varirao u obje terapijske skupine. Pozitivan imunosni odgovor definiran kao povećanje titra antitijela za  $\geq 4$  puta na ta tri cjepiva postigao je manji broj bolesnika u obje terapijske skupine. Zabilježen je nešto veći broj bolesnika s odgovorom na toksoid tetanusa i pneumokokni polisaharid serotipa 3 u skupini koja je primala nepegilirani interferon.

Nema kliničkih podataka o djelotvornosti i sigurnosti živih oslabljenih cjepiva u bolesnika koji uzimaju Vumerity. Živa cjepiva mogu predstavljati povećan rizik od kliničke infekcije i ne smiju se davati bolesnicima, osim u iznimnim slučajevima kada se smatra da je ovaj potencijalni rizik manji od rizika za pojedinca ako ga se ne cijepi.

Dokazi iz ispitivanja provedenih u zdravih dobrovoljaca upućuju na to da je navala crvenila povezana s dimetilfumaratom najvjerojatnije posredovana prostaglandinima. U dvama ispitivanjima s dimetilfumaratom provedenim u zdravih dobrovoljaca, primjena 325 mg (ili ekvivalenta) acetilsalicilatne kiseline bez acidorezistentne ovojnice 30 minuta prije dimetilfumarata, tijekom 4 dana odnosno 4 tjedna doziranja, nije promijenila farmakokinetički profil dimetilfumarata. U bolesnika s relapsno-remitirajućom MS-om potrebno je razmotriti moguće rizike povezane s terapijom acetilsalicilatnom kiselinom prije nego što se ona primijeni istodobno s lijekom Vumerity. Dugotrajna (> 4 tjedna) neprekidna primjena acetilsalicilatne kiseline nije ispitana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Istodobna terapija nefrotoksičnim lijekovima (kao što su aminoglikozidi, diuretici, nesteroidni protuupalni lijekovi ili litij) može povećati mogućnost bubrežnih nuspojava (npr. proteinurije, vidjeti dio 4.8) u bolesnika koji uzimaju Vumerity (vidjeti dio 4.4).

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni diroksimelfumarata u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se primijeniti lijek Vumerity tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste odgovarajuću kontracepciju (vidjeti dio 4.5). Vumerity se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je to izrazito potrebno i ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se diroksimelfumarat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Vumerity uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Nema podataka o učincima lijeka Vumerity na plodnost u ljudi. Podaci iz ispitivanja na životinjama s diroksimelfumaratom nisu pokazala štetan utjecaj na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Vumerity ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Pri peroralnoj primjeni, diroksimelfumarat i dimetilfumarat brzo se metaboliziraju u monometilfumarat, prije nego što dospiju u sistemsku cirkulaciju pa su nuspojave oba lijeka nakon metaboliziranja slične.

Najčešće nuspojave dimetilfumarata bile su navale crvenila (35%) i gastrointestinalni događaji (tj. proljev 14%, mučnina 12%, bol u abdomenu 10%, bol u gornjem dijelu abdomena 10%). Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do prekida liječenja u bolesnika liječenih dimetilfumaratom bile su navale crvenila (3%) i gastrointestinalni događaji (4%).



## Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje su češće zabilježene u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo u dva ključna placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze 3 i nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u tablici 1.

Nuspojave su prikazane kao MedDRA preporučeni pojmovi prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava. Incidencija nuspojava prikazana je prema sljedećim kategorijama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1: Nuspojave**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	gastroenteritis	često
	progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) <sup>1</sup>	nepoznato
	herpes zoster <sup>1</sup>	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfopenija <sup>1, 2</sup>	često
	leukopenija	često
	trombocitopenija	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	manje često
	anafilaksija	nepoznato
	dispneja	nepoznato
	hipoksija	nepoznato
	hipotenzija	nepoznato
	angioedem	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	osjećaj žarenja	često
Krvožilni poremećaji	navala crvenila <sup>1</sup>	vrlo često
	navala vrućine	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	rinoreja	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	proljevo	vrlo često
	mučnina	vrlo često
	bol u gornjem dijelu abdomena	vrlo često
	bol u abdomenu	vrlo često
	povraćanje	često
	dispepsija	često
	gastritis	često
	poremećaj probavnog sustava	često
Poremećaji jetre i žuči	povišena aspartat aminotransferaza <sup>1</sup>	često
	povišena alanin aminotransferaza <sup>1</sup>	često
	oštećenje jetre izazvano lijekom	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	često
	osip	često
	eritem	često
	alopecija	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	proteinurija	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	osjećaj vrućine	često
Pretrage	ketoni mjereni u mokraći	vrlo često
	prisutnost albumina u mokraći	često
	snižen broj bijelih krvnih stanica	često

<sup>1</sup> Za više informacija vidjeti „Opis odabranih nuspojava“.

<sup>2</sup> Limfopenija je u nekontroliranom, otvorenom ispitivanju faze 3 s diroksimelfumaratom prijavljena s učestalošću „vrlo često“

## Opis odabranih nuspojava

### *Navala crvenila*

U placebom kontroliranim ispitivanjima dimetilfumarata, incidencija navala crvenila (34% naspram 5%) i navala vrućine (7% naspram 2%) bila je veća u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u dozi od 240 mg dvaput na dan nego u onih koji su primali placebo. Navala crvenila obično je opisana kao navala crvenila ili navala vrućine, ali može uključiti i druge promjene (npr. toplinu, crvenilo, svrbež i osjećaj žarenja). Događaji navala crvenila obično se pojave rano u tijeku liječenja (većinom u prvom mjesecu), a u bolesnika u kojih se pojave, ti se događaji mogu nastaviti ponavljati na mahove tijekom cijelog liječenja dimetilfumaratom. U većine takvih bolesnika, događaji navale crvenila bili su blage ili umjerene težine. Sveukupno 3% bolesnika liječenih dimetilfumaratom prekinulo je liječenje zbog navala crvenila. Incidencija ozbiljnih navala crvenila, koje se mogu karakterizirati kao generalizirani eritem, osip i/ili pruritus, zabilježena je u manje od 1% bolesnika liječenih dimetilfumaratom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

U dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 s diroksimelfumaratom (vidjeti dio 5.1) navale crvenila i navale vrućine zabilježene su u 32,8% odnosno 1,6% bolesnika liječenih diroksimelfumaratom te u 40,6% odnosno 0,8% bolesnika liječenih dimetilfumaratom. Nije bilo ozbiljnih događaja navala crvenila ili prekida liječenja zbog navala crvenila.

### *Gastrointestinalne nuspojave*

Incidencija gastrointestinalnih događaja bila je veća u bolesnika liječenih dimetilfumaratom nego u onih koji su primali placebo (npr. proljev [14% naspram 10%], mučnina [12% naspram 9%], bol u gornjem dijelu abdomena [10% naspram 6%], bol u abdomenu [9% naspram 4%], povraćanje [8% naspram 5%] i dispepsija [5% naspram 3%]). Gastrointestinalni događaji obično se pojave rano u tijeku liječenja (većinom u prvom mjesecu), a u bolesnika u kojih se pojave, ti se događaji mogu nastaviti ponavljati na mahove tijekom liječenja dimetilfumaratom. U većine bolesnika u kojih su se pojavili, ti su gastrointestinalni događaji bili blage ili umjerene težine. Četiri posto (4%) bolesnika liječenih dimetilfumaratom prekinulo je liječenje zbog gastrointestinalnih događaja. Incidencija ozbiljnih gastrointestinalnih događaja, uključujući gastroenteritis i gastritis, zabilježena je u 1% bolesnika liječenih dimetilfumaratom (vidjeti dio 4.4).

Gastrointestinalne nuspojave zabilježene u kliničkom ispitivanju s diroksimelfumaratom i dimetilfumaratom opisane su u dijelu 5.1.

### *Funkcija jetre*

Na temelju podataka iz ispitivanja dimetilfumarata kontroliranih placebom, većina bolesnika s povišenim jetrenim transaminazama imala je razine < 3 puta iznad gornje granice normale (GGN). Veća incidencija povišenih jetrenih transaminaza u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo primijećena je uglavnom tijekom prvih 6 mjeseci liječenja. Povišenje razina alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze  $\geq 3$  puta GGN, primijećeno je kod 5% odnosno 2% bolesnika koji su primali placebo te 6% i 2% bolesnika liječenih dimetilfumaratom. Do prekida liječenja zbog povišenih razina jetrenih transaminaza došlo je u < 1% bolesnika, i to slično u bolesnika liječenih dimetilfumaratom i onih koji su primali placebo. Povišenja transaminaza  $\geq 3$  puta GGN uz istodobna povišenja ukupnog bilirubina > 2 puta GGN, što ukazuje na oštećenje funkcije jetre izazvano lijekom, nisu zabilježena tijekom ispitivanja kontroliranih placebom, ali su prijavljena uz primjenu dimetilfumarata nakon stavljanja lijeka u promet, a povukla su se s prestankom liječenja.

## *Limfopenija*

U otvorenom, nekontroliranom ispitivanju faze 3 s diroksimelfumaratom, liječenje je prekinuto u bolesnika s potvrđenim brojem limfocita  $< 0,5 \times 10^9/l$  u trajanju  $\geq 4$  tjedna.

U placebom kontroliranim ispitivanjima dimetilfumarata, većina bolesnika ( $> 98\%$ ) imala je normalne vrijednosti limfocita prije početka liječenja. Pri liječenju dimetilfumaratom, srednja vrijednost broja limfocita smanjivala se tijekom prve godine, nakon čega je uslijedio plato. U prosjeku se broj limfocita smanjio otprilike za 30% od početne vrijednosti. Srednja vrijednost broja limfocita i medijan ostali su u granicama normale. Vrijednosti broja limfocita  $< 0,5 \times 10^9/l$  opažene su u  $< 1\%$  bolesnika koji su primali placebo i u 6% bolesnika liječenih dimetilfumaratom. Broj limfocita  $< 0,2 \times 10^9/l$  opažen je u 1 bolesnika liječenog dimetilfumaratom i u nijednog bolesnika koji je dobivao placebo.

U kliničkim ispitivanjima (kontroliranim i nekontroliranim) 41% bolesnika liječenih dimetilfumaratom imalo je limfopeniju (definiranu u tim ispitivanjima kao  $< 0,91 \times 10^9/l$ ). Blaga limfopenija (broj limfocita  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  do  $< 0,91 \times 10^9/l$ ) zabilježena je u 28% bolesnika, umjerena limfopenija (broj limfocita  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  do  $< 0,8 \times 10^9/l$ ) u trajanju od najmanje šest mjeseci zabilježena je u 11% bolesnika, a teška limfopenija (broj limfocita  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) u trajanju od najmanje šest mjeseci zabilježena je u 2% bolesnika. U skupini s teškom limfopenijom, uz nastavak terapije broj limfocita u većini je slučajeva ostao  $< 0,5 \times 10^9/l$ .

Osim toga, u prospektivnom nekontroliranom ispitivanju provedenom nakon stavljanja lijeka u promet, u 48. tjednu liječenja dimetilfumaratom ( $n = 185$ ), broj T stanica CD4+ smanjio se umjereno (broj stanica od  $\geq 0,2 \times 10^9/l$  do  $< 0,4 \times 10^9/l$ ) ili jako ( $< 0,2 \times 10^9/l$ ) u do 37% odnosno 6% bolesnika, dok su T stanice CD8+ češće bile smanjene u do 59% bolesnika s brojem stanica  $< 0,2 \times 10^9/l$  i 25 % bolesnika s brojem stanica  $< 0,1 \times 10^9/l$ .

U kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, bolesnike s brojem limfocita ispod donje granice normale (DGN), koji su prekinuli liječenje dimetilfumaratom pratilo se do povratka broja limfocita na DGN (vidjeti dio 5.1).

### *Infekcije, uključujući PML i oportunističke infekcije*

Uz primjenu dimetilfumarata zabilježeni su slučajevi infekcije JCV-om koja je prouzročila PML (vidjeti dio 4.4). PML može biti smrtonosan ili uzrokovati tešku onesposobljenost. U jednom od kliničkih ispitivanja, jedan bolesnik koji je uzimao dimetilfumarat razvio je PML uz postojanje dugotrajne teške limfopenije (broj limfocita najčešće  $< 0,5 \times 10^9/l$  tijekom 3,5 godina) sa smrtnim ishodom. Do pojave PML-a došlo je i nakon stavljanja lijeka u promet u prisutnosti umjerene i blage limfopenije ( $> 0,5 \times 10^9/l$  do  $< \text{DGN-a}$  definirane referentnim rasponom lokalnog laboratorija).

U nekoliko slučajeva PML-a u kojima su podskupine T stanica određene u vrijeme dijagnoze PML-a, broj T stanica CD8+ bile su smanjene na  $< 0,1 \times 10^9/l$ , dok je smanjenje broja T stanica CD4+ variralo (od  $< 0,05$  do  $0,5 \times 10^9/l$ ) i bilo u korelaciji sa sveukupnom težinom limfopenije (od  $< 0,5 \times 10^9/l$  do  $< \text{DGN}$ ). Slijedom toga, omjer stanica CD4+/CD8+ u tih je bolesnika bio povećan.

Čini se da uz primjenu dimetilfumarata, a također i diroksimelfumarata, dugotrajna umjerena do teška limfopenija povećava rizik od PML-a, ali PML se razvio i u bolesnika s blagom limfopenijom koji su liječeni dimetilfumaratom. Uz to, većina slučajeva PML-a nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je u bolesnika u dobi  $> 50$  godina.

Uz primjenu dimetilfumarata prijavljeni su slučajevi infekcija herpes zosterom. U dugotrajnom produžetku kliničkog ispitivanja u kojemu je dimetilfumaratom liječeno 1736 bolesnika s multiplom sklerozom, u 5% bolesnika došlo je do jedne ili više pojava infekcije herpes zosterom koje su većinom bile blage do umjerene težine. U većine ispitanika, uključujući i one u kojih je infekcija herpes zosterom bila ozbiljna, broj limfocita bio je iznad DGN-a. U većine bolesnika s istodobnim brojem limfocita nižim od DGN-a, limfopenija je ocijenjena kao umjerena ili teška. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, u većini slučajeva infekcija herpes zosterom nije bila ozbiljna te se

liječenjem povukla. Podaci o apsolutnom broju limfocita (ABL) u bolesnika s infekcijom herpes zosterom iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet su ograničeni. Međutim, u vrijeme prijave limfopenije, većina je bolesnika imala umjerenu ( $\geq 0,5 \times 10^9/l$  do  $< 0,8 \times 10^9/l$ ) ili tešku ( $< 0,5 \times 10^9/l$  do  $0,2 \times 10^9/l$ ) limfopeniju (vidjeti dio 4.4).

#### *Laboratorijske abnormalnosti*

U placebom kontroliranim ispitivanjima dimetilfumarata, izmjereni ketoni u mokraći (1+ ili više) bili su viši u bolesnika liječenih dimetilfumaratom (45%) nego u onih koji su primali placebo (10%). U kliničkim ispitivanjima nisu opažene nepovoljne kliničke posljedice.

Razine 1,25-dihidroksivitamina D smanjivale su se u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo (medijan postotnog smanjenja od početne vrijednosti nakon 2 godine bio je 25% odnosno 15%), a razine paratireoidnog hormona (PTH) povećale su se u bolesnika liječenih dimetilfumaratom u odnosu na placebo (medijan postotnog povećanja od početne vrijednosti nakon 2 godine bio je 29% odnosno 15%). Srednje vrijednosti za oba parametra ostale su u normalnom rasponu.

Prolazno povišenje srednje vrijednosti broja eozinofila zabilježeno je tijekom prva 2 mjeseca terapije dimetilfumaratom.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka Vumerity u pedijatrijskih bolesnika nije još ustanovljena.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Simptomi opisani u zabilježenim slučajevima predoziranja bili su u skladu s poznatim profilom nuspojave lijeka. Nema poznatih terapijskih intervencija koje bi pojačale eliminaciju diroksimelfumarata i nema poznatog antidota. U slučaju predoziranja, preporučuje se započeti potpuno liječenje simptoma kako je klinički indicirano.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, ostali imunosupresivi. ATK oznaka: L04AX09

#### Mehanizam djelovanja

Mehanizam kojim diroksimelfumarat terapijski djeluje na MS nije u potpunosti razjašnjen. Diroksimelfumarat djeluje putem glavnog aktivnog metabolita, monometilfumarata. Neklinička ispitivanja pokazuju da su farmakodinamički odgovori koje izaziva monometilfumarat barem djelomično posredovani aktivacijom transkripcijskog puta Nrf2, nuklearnom faktoru (derivat eritroida 2)-sličan čimbenik 2 (engl. *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*). Pokazalo se da dimetilfumarat u bolesnika potiče ekspresiju antioksidacijskih gena ovisnih o Nrf2.

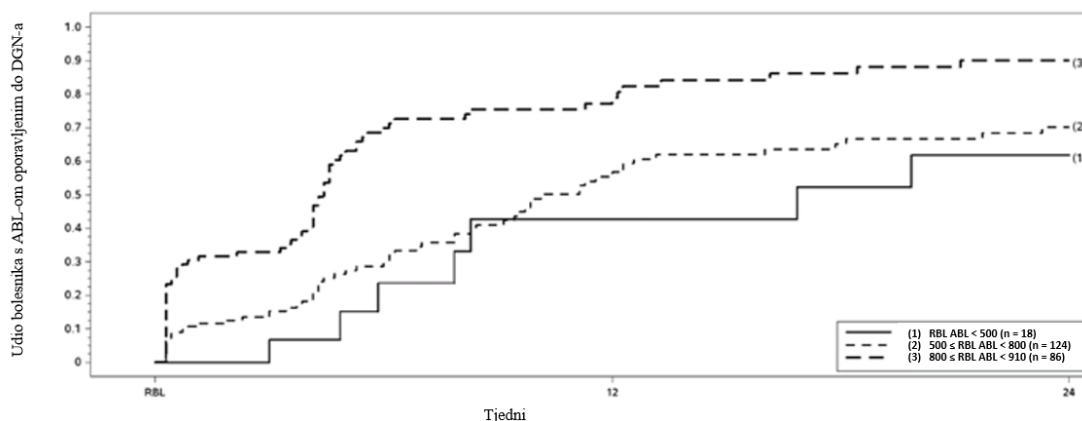
## Farmakodinamički učinci

### Učinci na imunološki sustav

U kliničkim ispitivanjima dimetilfumarat je pokazao protuupalna i imunomodulacijska svojstva. Dimetilfumarat i monometilfumarat (aktivni metabolit diroksimelfumarata i dimetilfumarata) značajno smanjuju aktivaciju imunskih stanica i posljedično otpuštanje proupalnih citokina kao odgovor na upalni podražaj i osim toga, utječu na fenotipove limfocita putem smanjenja proizvodnje proupalnih citokina ( $T_H1$ ,  $T_H17$ ) i sklonosti prema protuupalnoj produkciji ( $T_H2$ ). U ispitivanjima faze 3 provedenim u bolesnika s multiplom sklerozom (DEFINE, CONFIRM i ENDORSE), pri liječenju dimetilfumaratom srednja vrijednost broja limfocita smanjivala se u prosjeku za otprilike 30% od početne vrijednosti tijekom prve godine, nakon čega je uslijedio plato. U navedenim ispitivanjima, bolesnike koji su prekinuli liječenje dimetilfumaratom s brojem limfocita ispod donje granice normale (DGN,  $910 \text{ stanica/mm}^3$ ) pratilo se do povratka broja limfocita na DGN.

Na slici 1. je prikazan udio bolesnika bez produljene teške limfopenije procijenjenih da će dosegnuti DGN na temelju Kaplan-Meierove metode. Vrijednost na početku oporavka (engl. *recovery baseline*, RBL) je definirana kao zadnja vrijednost ABL-a prije prekida liječenja dimetilfumaratom. Procijenjeni udio bolesnika s blagom, umjerenom i teškom limfopenijom pri RBL-u u kojih se broj limfocita oporavio do DGN ( $ABL \geq 0,9 \times 10^9/l$ ) u 12. tjednu i 24. tjednu, prikazan je u tablicama 2., 3. i 4., uz 95%-tne intervale pouzdanosti. Standardna greška Kaplan-Meier procjenitelja funkcije preživljenja izračunata je pomoću Greenwoodove formule.

**Slika 1: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika u kojih se broj limfocita oporavio do  $\geq 910 \text{ stanica/mm}^3$  DGN u odnosu na vrijednost na početku oporavka (RBL)**



Broj bolesnika pod rizikom

RBL: ABL < 500 stanica/mm<sup>3</sup> 18  
RBL: ABL od  $\geq 500$  do < 800 stanica/mm<sup>3</sup> 124  
RBL: ABL od  $\geq 800$  do < 910 stanica/mm<sup>3</sup> 86

Tjedni

6 4  
12 17  
24 4

**Tablica 2.: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, blaga limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom**

Broj bolesnika s blagom limfopenijom <sup>a</sup> koji su pod rizikom	Početak N = 86	12. tjedan N = 12	24. tjedan N = 4
Udio koji je dostigao DGN (95% CI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

<sup>a</sup> Bolesnici s  $ABL < 910$  i  $\geq 800 \text{ stanica/mm}^3$  pri RBL, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

**Tablica 3.: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, umjerena limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom**

Broj bolesnika s umjerenom limfopenijom <sup>a</sup> koji su pod rizikom	Početak N = 124	12. tjedan N = 33	24. tjedan N = 17
Udio koji je dostigao DGN (95% CI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

<sup>a</sup> Bolesnici s ABL < 800 i ≥ 500 stanica/mm<sup>3</sup> pri RBL, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

**Table 4: Kaplan-Meierova metoda; udio bolesnika procijenjenih da će dosegnuti DGN, teška limfopenija prema vrijednosti na početku oporavka (RBL), izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom**

Broj bolesnika s teškom limfopenijom <sup>a</sup> koji su pod rizikom	Početak N = 18	12. tjedan N = 6	24. tjedan N = 4
Udio koji je dostigao DGN (95% CI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

<sup>a</sup> Bolesnici s ABL < 500 stanica/mm<sup>3</sup> pri RBL, izuzev bolesnika s produljenom teškom limfopenijom.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Pri peroralnoj primjeni, diroksimelfumarat i dimetilfumarat brzo se metaboliziraju esterazama u jednaki aktivni metabolit, monometilfumarat, i to prije nego što dospiju u sistemsku cirkulaciju. Dokazana je farmakokinetička usporedivost diroksimelfumarata i dimetilfumarata u analizi izloženosti monometilfumaratu (vidjeti dio 5.2), stoga se očekuje da su njihovi profili djelotvornosti slični.

#### *Klinička ispitivanja s dimetilfumaratom*

Provedena su dva 2-godišnja, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s RRMS-om (DEFINE s 1234 bolesnika i CONFIRM s 1417 bolesnika). Bolesnici s progresivnim oblikom MS-a nisu bili uključeni u ova ispitivanja.

Djelotvornost (vidjeti tablicu u nastavku) i sigurnost dokazane su rezultatom u rasponu od 0 do uključivo 5 bodova na proširenoj ocjenskoj ljestvici onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) u bolesnika koji su imali barem 1 relaps tijekom godine prije randomizacije ili im je u 6 tjedana prije randomizacije provedena magnetska rezonancija (MR) mozga koja je pokazala barem jednu gadolinij-pozitivnu (Gd+) leziju. Ispitivanje CONFIRM bilo je slijepo za ocjenjivača (tj. liječnik/ispitivač koji procjenjuje odgovor na liječenje u ispitivanju ne zna koju tvar uzima ispitanik) i uključivalo je za usporedbu referentni lijek glatirameracetat.

U ispitivanju DEFINE vrijednosti medijana značajki bolesnika na početku ispitivanja bile su sljedeće: dob 39 godina, trajanje bolesti 7,0 godina, EDSS bodovi 2,0. Osim toga, 16% bolesnika imalo je > 3,5 EDSS bodova, 28% imalo je ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 42% prethodno je liječeno drugim odobrenim liječenjem za MS. U MR kohorti 36% bolesnika koji su ušli u ispitivanje imali su Gd+ lezije na početku (srednja vrijednost broja Gd+ lezija 1,4).

U ispitivanju CONFIRM vrijednosti medijana značajki bolesnika na početku ispitivanja bile su sljedeće: dob 37 godina, trajanje bolesti 6,0 godina, EDSS bodovi 2,5. Osim toga, 17% bolesnika imalo je > 3,5 EDSS bodova, 32% imalo je ≥ 2 relapsa u prethodnoj godini, a 30% prethodno je liječeno drugim odobrenim liječenjem za MS. U MR kohorti 45% bolesnika koji su ušli u ispitivanje imali su Gd+ lezije na početku (srednja vrijednost broja Gd+ lezija 2,4).

U usporedbi s placebom, bolesnici liječeni dimetilfumaratom imali su klinički značajno i statistički značajno smanjenje u mjeri primarnog ishoda u ispitivanju DEFINE, udio bolesnika s relapsom nakon 2 godine, i mjeri primarnog ishoda u ispitivanju CONFIRM, anualizirana stopa relapsa (engl. *annualised relapse rate*, ARR) nakon 2 godine.

ARR za glatirameracetat i placebo iznosio je 0,286 odnosno 0,401 u ispitivanju CONFIRM, što odgovara smanjenju od 29% (p = 0,013).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetilfumarat at 240 mg dvaput na dan	Placebo	Dimetilfumarat at 240 mg dvaput na dan	Glatirameracetat
<b>Kliničke mjere ishoda<sup>a</sup></b>					
Broj ispitanika	408	410	363	359	350
Godišnja stopa relapsa	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Omjer stopa (95% CI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Udio s relapsom	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Omjer hazarda (95% CI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Udio s 12-tjednom potvrđenom progresijom onesposobljenosti	0,271	0,164**	0,169	0,128 <sup>#</sup>	0,156 <sup>#</sup>
Omjer hazarda (95% CI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Udio s 24-tjednom potvrđenom progresijom onesposobljenosti	0,169	0,128 <sup>#</sup>	0,125	0,078 <sup>#</sup>	0,108 <sup>#</sup>
Omjer hazarda (95% CI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
<b>Mjere ishoda MR<sup>b</sup></b>					
Broj ispitanika	165	152	144	147	161
Srednja vrijednost (medijan) broja novih ili novoprosirenih T2 lezija tijekom 2 godine	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Omjer srednje vrijednosti lezija (95% CI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Srednja vrijednost (medijan) broja Gd lezija nakon 2 godine	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Omjer izgleda (95% CI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Srednja vrijednost (medijan) broja novih hipointenzivnih T1 lezija tijekom 2 godine	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Omjer srednje vrijednosti lezija (95% CI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

<sup>a</sup>Sve analize kliničkih ishoda odnose se na populaciju planiranu za liječenje; <sup>b</sup>MR analiza odnosi se na MR kohortu.

\*P-vrijednost < 0,05; \*\*P-vrijednost < 0,01; \*\*\*P-vrijednost < 0,0001; #nije statistički značajno

U otvoreni nekontrolirani 8-godišnji produžetak ispitivanja (ENDORSE) bilo je uključeno 1736 prikladnih bolesnika s RRMS-om iz glavnih ispitivanja (DEFINE i CONFIRM). Primarni cilj ispitivanja bio je procijeniti dugoročnu sigurnost dimetilfumarata u bolesnika s RRMS-om. Od 1736 bolesnika, približno polovica bolesnika (909, 52%) liječena je 6 godina ili dulje. U sva 3 ispitivanja 501 bolesnik kontinuirano je liječen dimetilfumaratom u dozi od 240 mg dvaput na dan, a

249 bolesnika koji su prethodno u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM primali placebo, primali su u ispitivanju ENDORSE 240 mg dvaput na dan. Bolesnici koji su terapiju primali kontinuirano dvaput na dan, liječeni su do 12 godina.

Tijekom ispitivanja ENDORSE, više od polovice svih bolesnika liječenih dimetilfumaratom u dozi od 240 mg dvaput na dan nije imalo relaps. U bolesnika koji su kontinuirano liječeni dvaput na dan u sva 3 ispitivanja, prilagođen ARR iznosio je 0,187 (95% CI: 0,156; 0,224) u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM i 0,141 (95% CI: 0,119; 0,167) u ispitivanju ENDORSE. U bolesnika koji su prethodno primali placebo, prilagođen ARR smanjio se s 0,330 (95% CI: 0,266; 0,408) u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM do 0,149 (95% CI: 0,116; 0,190) u ispitivanju ENDORSE.

U ispitivanju ENDORSE većina bolesnika (> 75%) nije imala potvrđenu progresiju onesposobljenosti (mjereno kao 6-mjesečna neprekidna progresija onesposobljenosti). Objedinjeni rezultati iz triju ispitivanja pokazali su u bolesnika liječenih dimetilfumaratom dosljedne i niže stope potvrđene progresije onesposobljenosti, uz neznatni porast srednjih vrijednosti u rezultatima EDSS u ispitivanju ENDORSE. Procjene MR snimaka (do 6. godine), uključujući 752 bolesnika koji su prethodno bili uključeni u MR kohortu u ispitivanjima DEFINE i CONFIRM, pokazale su da većina bolesnika (približno 90%) nije imala Gd-pozitivne lezije. Nakon 6 godina, srednja vrijednost broja novih ili novoprosirenih T2 lezija i novih T1 lezija prilagođena za godišnju razinu, ostala je niska.

Djelotvornost u bolesnika s visokoaktivnom bolešću:

U ispitivanjima DEFINE i CONFIRM zabilježen je dosljedan učinak liječenja na pojavu relapsa u podskupini bolesnika s visokoaktivnom bolešću, dok učinak na vrijeme do 3-mjesečne kontinuirane progresije onesposobljenosti nije jasno utvrđen. Zbog ustroja ispitivanja, visokoaktivna bolest definirana je kako slijedi:

- bolesnici s 2 ili više relapsa u jednoj godini i s jednom ili više Gd-pozitivnih lezija na MR snimkama mozga (n = 42 u ispitivanju DEFINE; n = 51 u ispitivanju CONFIRM) ili
- bolesnici koji nisu imali odgovor na potpun i odgovarajući ciklus liječenja (barem godinu dana liječenja) beta-interferonom, imali su najmanje 1 relaps u prethodnoj godini dok su bili na terapiji, i najmanje 9 T2-hiperintenzivnih lezija u kranijalnoj MR ili najmanje 1 Gd-pozitivnu leziju, ili bolesnici s nepromijenjenom ili povećanom stopom relapsa u prethodnoj godini u usporedbi s prethodne 2 godine (n = 177 u ispitivanju DEFINE; n = 141 u ispitivanju CONFIRM).

#### *Klinička ispitivanja s lijekom Vumerity*

Gastrointestinalna podnošljivost diroksimelfumarata procijenjena je u randomiziranom, multicentričnom ispitivanju faze 3 (EVOLVE-MS-2) u 504 odrasla bolesnika s RRMS-om. Ispitivanje je obuhvaćalo 5-tjedno razdoblje dvostruko slijepog liječenja dviju skupina. Bolesnici su nakon 1-tjedne titracije randomizirani (1 : 1) u skupinu koja je primala diroksimelfumarat u dozi od 462 mg dvaput na dan (n = 253) ili onu koja je primala dimetilfumarat u dozi od 240 mg dvaput na dan (n = 251). Medijani značajki bolesnika na početku ispitivanja bili su sljedeći: dob 44 godina, trajanje bolesti 6,0 godina, EDSS bodovi 2,5. U ovom je ispitivanju gastrointestinalna podnošljivost ispitana primjenom ljestvice individualnih gastrointestinalnih simptoma i utjecaja (engl. *Individual GI Symptom and Impact Scale*, IGISIS) koja je procijenila incidenciju, intenzitet, pojavu, trajanje i funkcionalni utjecaj pet individualnih gastrointestinalnih simptoma: mučnine, povraćanja, boli u gornjem dijelu abdomena, boli u donjem dijelu abdomena i proljeva.

Gastrointestinalne nuspojave su uočene u 34,8% bolesnika liječenih diroksimelfumaratom i u 49,0% bolesnika liječenih dimetilfumaratom. Do prekida liječenja došlo je u ukupno 1,6% i 6,0% bolesnika liječenih diroksimelfumaratom odnosno dimetilfumaratom. Prekidi zbog gastrointestinalne podnošljivosti zabilježeni su u 0,8% i 4,8% bolesnika liječenih diroksimelfumaratom odnosno dimetilfumaratom. Gastrointestinalne nuspojave nastale tijekom liječenja  $\geq$  5% za diroksimelfumarat i dimetilfumarat, bili su: proljev (15,4% i 22,3%), mučnina (14,6% i 20,7%), bol u gornjem dijelu abdomena (6,7% i 15,5%), bol u abdomenu (6,3% i 9,6%), bol u donjem dijelu abdomena (5,9% i 6,8%) i povraćanje (3,6% i 8,8%).



## Pedijatrijska populacija

Djelotvornost lijeka Vumerity u pedijatrijskih bolesnika nije ustanovljena.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vumerity u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju MS-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Peroralno primijenjeni diroksimelfumarat prolazi brzu predsistemsku hidrolizu pomoću esteraza i pretvara se prvenstveno u svoj aktivni metabolit, monometilfumarat, i glavni neaktivni metabolit HES. Diroksimelfumarat se ne može kvantificirati u plazmi nakon peroralne primjene. Prema tome, sve farmakokinetičke analize povezane s diroksimelfumaratom, provedene su s koncentracijama monometilfumarata u plazmi. Farmakokinetički podaci dobiveni su iz 10 kliničkih ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima, 2 ispitivanja s bolesnicima s MS-om i analiza populacijske farmakokinetike. Farmakokinetička procjena pokazala je da je nakon peroralne primjene 462 mg diroksimelfumarata i 240 mg dimetilfumarata u odraslih izloženost monometilfumaratu bioekvivalentna, stoga se očekuje da je profil ukupne djelotvornosti i sigurnosti diroksimelfumarata sličan profilu dimetilfumarata.

### Apsorpcija

Medijan  $T_{max}$  monometilfumarata iznosi 2,5 do 3 sata. U ispitivanom rasponu (od 49 mg do 980 mg), vršna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) i ukupna izloženost (AUC) povećavali su se proporcionalno dozi. Nakon primjene diroksimelfumarata u dozi od 462 mg dvaput na dan bolesnicima s MS-om u ispitivanju EVOLVE-MS-1, srednja vrijednost  $C_{max}$  monometilfumarata iznosila je 2,11 mg/l. Srednja vrijednost  $AUC_{last}$  nakon jutarnje doze iznosila je 4,15 mg.h/l. Procijenjeno je da u bolesnika s MS-om dnevna srednja vrijednost AUC-a ( $AUC_{ss}$ ) monometilfumarata u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 8,32 mg.h/l.

Istodobna primjena diroksimelfumarata i visokokaloričnog obroka s velikim udjelom masti nije utjecala na AUC monometilfumarata, ali je u usporedbi s primjenom natašte rezultirala smanjenjem vrijednosti  $C_{max}$  od približno 44%. Kod primjene s obrocima s malim i umjerenim udjelom masti, vrijednost  $C_{max}$  smanjila se približno 12% odnosno 25%.

Hrana nema klinički značajan učinak na izloženost monometilfumaratu. Stoga se Vumerity može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 4.2).

### Distribucija

Nakon primjene diroksimelfumarata zdravim ispitanicima, prividni volumen distribucije ( $V_d$ ) monometilfumarata iznosio je između 72 l i 83 l. Vežanje monometilfumarata na proteine u ljudskoj plazmi bilo je manje od 25% i nije ovisilo o koncentraciji.

### Biotransformacija

Diroksimelfumarat u ljudi, prije nego što dođe u sistemski krvotok, opsežno metaboliziraju esteraze koje su prisutne svuda u gastrointestinalnom traktu, krvi i tkivima. Metabolizmom diroksimelfumarata pomoću esteraza većinom nastaju monometilfumarat, aktivan metabolit, i HES, neaktivan metabolit.

Monometilfumarat se dalje metabolizira esterazama, nakon čega slijedi ciklus trikarboksilatne kiseline (TCA) bez posredovanja sustava citokroma P450 (CYP). Fumaratna i citratna kiselina te glukoza, rezultirajući su metaboliti monometilfumarata u plazmi.

## Eliminacija

Monometilfumarat se uglavnom eliminira kao ugljični dioksid u izdahnutom zraku, a samo se u tragovima nađe u mokraći. Terminalni poluvijek ( $t_{1/2}$ ) monometilfumarata iznosi približno 1 sat, a uz primjenu višestrukih doza diroksimelfumarata nije došlo do akumulacije i izloženosti monometilfumaratu u plazmi. U ispitivanju s dimetilfumaratom, utvrđeno je da je glavni put eliminacije izdisanje  $\text{CO}_2$ , čime se eliminira približno 60% doze. Eliminacija putem bubrega i fecesa sekundarni su putovi eliminacije i čine 15,5% odnosno 0,9% doze.

HES se eliminira iz plazme uz terminalni poluvijek  $t_{1/2}$  od 10,7 sati do 14,8 sati. HES se uglavnom izlučuje putem mokraće.

## Linearnost

Pri jednokratnim i višekratnim dozama, izloženost monometilfumaratu u ispitivanom rasponu od 49 mg do 980 mg povećava se približno proporcionalno dozi.

## Farmakokinetički odnosi u posebnim skupinama bolesnika

Tjelesna težina glavna je kovarijata pri izloženosti monometilfumaratu koja povećava vrijednosti  $C_{\max}$  i AUC u ispitanika manje tjelesne težine nakon primjene diroksimelfumarata. U kliničkim ispitivanjima nije ustanovljen utjecaj na procjenjivane mjere sigurnosti i djelotvornosti. Stoga nije potrebna prilagodba doze na temelju tjelesne težine.

Spol i dob nisu imali statistički značajan utjecaj na  $C_{\max}$  i AUC diroksimelfumarata. Farmakokinetika u bolesnika u dobi od 65 i više godina nije ispitivana.

## *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički profil monometilfumarata nakon primjene diroksimelfumarata nije ispitivan. Farmakokinetički parametri monometilfumarata nakon primjene diroksimelfumarata u korelaciji su s tjelesnom težinom. Stoga se očekuje da će u pedijatrijskih bolesnika manje tjelesne težine jednaka doza dovesti do veće izloženosti nego u odraslih. Farmakokinetički profil dimetilfumarata u dozi od 240 mg primjenjivane dvaput na dan procijenjen je u malom, otvorenom, nekontroliranom ispitivanju u bolesnika s RRMS-om u dobi od 13 do 17 godina ( $n = 21$ ). Farmakokinetika dimetilfumarata u ovih adolescentnih bolesnika bila je sukladna onoj prethodno opaženoj u odraslih bolesnika.

## *Rasa i etnička pripadnost*

Rasa i etnička pripadnost ne utječu na farmakokinetički profil monometilfumarata ili HES-a nakon primjene diroksimelfumarata.

## *Oštećenje funkcije bubrega*

U ispitivanju u kojemu se istraživao učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetički profil diroksimelfumarata, ispitanici s blagim ( $\text{eGFR } 60 - 89 \text{ ml/min/1,73cm}^3$ ), umjerenim ( $\text{eGFR } 30 - 59 \text{ ml/min/1,73cm}^3$ ) ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73cm}^3$ ) nisu imali klinički relevantne promjene u izloženosti MMF-u. Međutim, izloženost HES-u povećala se 1,3, 1,8 i 2,7 puta uz blago, umjereno odnosno teško oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.8). Nisu dostupni podaci o dugoročnoj sigurnosti diroksimelfumarata u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

## *Oštećenje funkcije jetre*

Budući da se diroksimelfumarat i monometilfumarat metaboliziraju esterazama, bez sudjelovanja sustava CYP450, procjena farmakokinetike u osoba s oštećenjem jetre nije bila provedena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Toksikologija

Bubrežna toksičnost u štakora i majmuna uključivala je degeneraciju tubula / nekrozu s regeneracijom, tubularnu hipertrofiju i/ili intersticijalnu fibrozu, povećanu težinu bubrega i promjene u parametrima kliničke patologije (volumen mokraće, specifična težina i biomarkeri oštećenja bubrežne funkcije). U ispitivanjima kronične toksičnosti nalazi funkcije bubrega pokazivali su nuspojave pri izloženosti monometilfumaratu koja je bila jednaka AUC-u diroksimelfumarata pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

Gastrointestinalna toksičnost u miševa i štakora obuhvaćala je hiperplaziju sluznice i hiperkeratozu u neželjzdanom dijelu želuca (predželudac) i duodenumu. U majmuna su slabu gastrointestinalnu podnošljivost karakterizirale emeza/povraćanje ovisno o dozi, iritacija želuca, hemoragija i upala, a također i proljev. Do nje je došlo pri izloženosti monometilfumaratu najmanje 2 puta većoj od AUC-a diroksimelfumarata pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

Upala srca i nekroza utvrđeni su u tri mužjaka štakora u 91-dnevnom ispitivanju toksičnosti pri izloženosti monometilfumaratu koja je bila 4 puta veća od AUC-a diroksimelfumarata pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude. Takvi nalazi na srcu zabilježeni su i u drugim ispitivanjima toksičnosti u štakora, uključujući neliječene kontrole, ali nisu zabilježeni u majmuna. Takve upale srca stoga vjerojatnije predstavljaju egzacerbaciju uobičajenih osnovnih lezija u štakora, bez značaja za kliničku primjenu.

Djelomično reverzibilna fizealna displazija proksimalnog i distalnog femura i proksimalne tibije primijećena je u majmuna u 91-dnevnom ispitivanju toksičnosti pri izloženosti monometilfumaratu koja je bila 15 puta veća od AUC-a diroksimelfumarata pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude. Koštana toksičnost može biti povezana s prepubertetskom dobi majmuna, jer je razvoj kostiju bio narušen i u juvenilnih štakora (vidjeti u nastavku), ali utjecaj nije opažen pri nižim dozama u kroničnom ispitivanju u majmuna ili u spolno zrelih odraslih štakora. Nalazi na kostima imaju ograničen značaj za odrasle bolesnike kod primjene terapijske doze.

U leglu divljeg tipa miševa *rasH2* opažena je toksičnost testisa koja je uključivala minimalnu degeneraciju sjemenskog epitela, povećanu incidenciju gigantskih spermija, neznatno smanjenje broja spermatida u tubularnom epitelu i smanjenje težine testisa. Ti su nalazi dobiveni pri izloženosti monometilfumaratu koja je bila 15 puta veća od AUC-a diroksimelfumarata pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude, što upućuje na ograničenu važnost za primjenu terapijske doze u ljudi.

#### Genotoksičnost

*In vitro* i *in vivo* ispitivanja s diroksimelfumaratom nisu pružila dokaz o klinički značajnom genotoksičnom potencijalu.

#### Kancerogeneza

Diroksimelfumarat je testiran u transgeničnom testu u transgeničnih *rasH2* miševa i 2-godišnjem testu u štakora. Diroksimelfumarat nije bio kancerogen u transgeničnih miševa i ženki štakora, ali je povećao incidenciju adenoma Leydigovih stanica testisa pri dozi od 150 mg/kg na dan u mužjaka štakora (izloženost monometilfumaratu bila je približno 2 puta viša od AUC-a pri MRHD). Nije poznat značaj ovih nalaza za rizik u ljudi.

## Reproduktivna i razvojna toksičnost

Diroksimelfumarat nije oštetio plodnost u mužjaka i ženki štakora pri izloženosti monometilfumaratu koja je bila približno 7 puta veća od AUC-a diroksimelfumarata pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude.

Kod peroralne primjene diroksimelfumarata štakorima u razdoblju organogeneze pri dozama od 40, 100 i 400 mg/kg na dan opažene su smanjena tjelesna težina fetusa i varijacije fetalne osifikacije skeleta pri maternalno toksičnim dozama diroksimelfumarata od 400 mg/kg na dan. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (NOAEL) bila je približno 2 puta veća od AUC-a monometilfumarata pri maksimalnoj preporučenoj dozi diroksimelfumarata u ljudi.

Kod peroralne primjene diroksimelfumarata kunićima tijekom cijele organogeneze pri dozama od 50, 150 i 350 mg/kg na dan opažen je porast malformacija skeleta (anomalija trupa kralješka, teški poremećaj položaja prsne kosti i anomalija kralješka udružena s anomalijom rebra) pri dozama  $\geq 150$  mg/kg na dan. Pri dozi od 350 mg/kg na dan, došlo je također do porasta varijacija skeleta, abortusa, većih postimplantacijskih gubitaka i smanjenja održivosti fetusa, moguće povezanih s maternalnom toksičnošću. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (NOAEL) bila je približno 2 puta veća od AUC-a monometilfumarata pri maksimalnoj preporučenoj dozi diroksimelfumarata u ljudi. Značaj skeletnih malformacija za ljude zasad nije poznat.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u skotnih ženki štakora u kojih je primjenjivan diroksimelfumarat u oralnim dozama od 40, 100 ili 400 mg/kg na dan tijekom gestacije, u vrijeme okota i u razdoblju laktacije opažene su smanjena tjelesna težina / dobivanje na težini i konzumacija hrane u majki povezane s manjom okotnom težinom mladunčadi i tjelesnom težinom / dobivanjem na težini. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (NOAEL) bila je približno 3 puta veća od AUC-a monometilfumarata pri maksimalnoj preporučenoj dozi diroksimelfumarata u ljudi.

## Toksičnost u mladim životinja

U ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima diroksimelfumarat je primjenjivan peroralno od 25. do 63. postnatalnog dana, što u ljudi približno odgovara dobi od 2. do 3. godine pa do puberteta. Osim toksičnih učinaka na ciljne organe u bubrezima i neželjezdanom želucu opaženi su štetni učinci na kosti, uključujući smanjenu veličinu, masu i gustoću femura i promjene geometrije kosti. Moguće je da su učinci na kosti povezani sa smanjenom tjelesnom težinom, ali ne može se isključiti ni izravan učinak. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (NOAEL) bila je približno 1,4 puta veća od AUC-a monometilfumarata pri maksimalnoj preporučenoj dozi diroksimelfumarata za odrasle bolesnike. Nalazi na kostima imaju ograničen značaj za odrasle bolesnike. Značaj za pedijatrijske bolesnike nije poznat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, vrsta A  
krospovidon vrsta A  
celuloza, mikrokristalična  
silicijev dioksid, koloidni bezvodni  
trietilcitrat  
talk  
magnezijev stearat

## Ovojnica kapsule

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
kalijev klorid  
karagenan

## Označavanje na kapsuli (crna tinta)

šelak  
kalijev hidroksid  
željezov oksid, crni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

HDPE bočica s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i sredstvom za sušenje od silikagela.

Veličina pakiranja:

Pakiranje od 120 (1 bočica) ili 360 (3 bočice) želučano otpornih tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1585/001

EU/1/21/1585/002

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15 studeni 2021

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).



**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vumerity 231 mg tvrde želučanootporne kapsule  
diroksimelfumarat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 231 mg diroksimelfumarata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

120 tvrdih želučanootpornih kapsula  
360 tvrdih želučanootpornih kapsula (3 x 120)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Nemojte drobiti ili žvakati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.  
Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1585/001 120 tvrdih želučanootpornih kapsula  
EU/1/21/1585/002 360 tvrdih želučanootpornih kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vumerity

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vumerity 231 mg tvrde želučanootporne kapsule  
diroksimelfumarat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 231 mg diroksimelfumarata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

120 tvrdih želučanootpornih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Nemojte drobiti ili žvakati.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.  
Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1585/001 120 tvrdih želučanootpornih kapsula  
EU/1/21/1585/002 360 tvrdih želučanootpornih kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Vumerity 231 mg tvrde želučanootporne kapsule diroksimelfumarat

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vumerity i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vumerity
3. Kako uzimati Vumerity
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vumerity
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Vumerity i za što se koristi

##### Što je Vumerity

Vumerity sadrži djelatnu tvar diroksimelfumarat.

##### Za što se koristi Vumerity

Vumerity se koristi za liječenje relapsno-remitirajuće multiple skleroze (MS) u odraslih bolesnika. Multipla skleroza je dugotrajno stanje kod kojeg je imunosni sustav (prirodni obrambeni sustav tijela) poremećen pa napada dijelove vlastitog središnjeg živčanog sustava (mozak, leđnu moždinu i vidni živac oka) uzrokujući upalu koja oštećuje živce i izolacijsku ovojnicu oko njih. Relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu karakteriziraju ponavljani napadaji (relapsi) na živčani sustav. Simptomi variraju od bolesnika do bolesnika, ali obično uključuju teškoće pri hodanju, poremećaje ravnoteže i probleme s vidom (npr. zamućen vid ili dvoslike). Ovi simptomi mogu u potpunosti nestati jednom kad je relaps prošao, ali neki problemi mogu i ostati.

##### Kako djeluje Vumerity

Smatra se da lijek djeluje pojačavanjem aktivnosti proteina pod nazivom „Nrf2“ koji regulira određene gene za proizvodnju antioksidansa koji sudjeluju u zaštiti stanica od oštećenja. To pomaže u kontroli aktivnosti imunosnog sustava i smanjuje oštećenja mozga i leđne moždine.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vumerity

##### Nemojte uzimati Vumerity

- **ako ste alergični na diroksimelfumarat, slične tvari (zvane fumarati ili esteri fumaratne kiseline) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)**
- **ako se sumnja da bolujete od rijetke infekcije mozga zvane progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) ili ako Vam je PML potvrđen.**



## Upozorenja i mjere opreza

Vumerity može utjecati na **broj bijelih krvnih stanica**, na **bubrege** i **jetru**. Prije nego što počnete uzimati Vumerity, liječnik će Vam napraviti krvne pretrage kako bi se utvrdio broj bijelih krvnih stanica i provjeriti će rade li Vam ispravno bubrezi i jetra. Liječnik će Vam povremeno provoditi ove pretrage tijekom liječenja. Ako Vam se tijekom liječenja smanji broj bijelih krvnih stanica, liječnik može razmotriti dodatne pretrage ili prekid liječenja.

Ako mislite da Vam se MS pogoršava (npr. osjećate slabost ili promjene vida) ili ako primijetite nove simptome, odmah se obratite svom liječniku jer su to možda simptomi rijetke infekcije mozga zvane progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). PML je ozbiljno stanje koje može uzrokovati teški invaliditet ili smrt. Pročitajte informacije pod naslovom „PML i manji broj limfocita“ u dijelu 4 ovih uputa.

**Obavijestite svog liječnika** prije nego što uzmete Vumerity ako imate:

- ozbiljnu **infekciju** (kao što je upala pluća)
- tešku bolest **bubrega**
- tešku bolest **jetre**
- bolest **želuca** ili **crijeva**.

Navale crvenila (na licu i tijelu) česta su nuspojava. Ozbiljne navale crvenila s dodatnim simptomima mogu biti znak teške alergijske reakcije i opažene su u malog broja bolesnika – pogledajte pod naslovom „Teške alergijske reakcije“ u dijelu 4 ovih uputa. Ako Vam navale crvenila stvaraju probleme, obratite se liječniku jer Vam on možda može dati lijek kojim ćete to liječiti.

Vumerity može prouzročiti ozbiljnu alergijsku reakciju poznatu kao reakcija preosjetljivosti. Morate poznavati sve važne znakove i simptome na koje trebate paziti dok uzimate lijek Vumerity. Pročitajte informacije pod naslovom „Teške alergijske reakcije“ u dijelu 4 ovih uputa.

Tijekom liječenja lijekom Vumerity može doći do pojave herpes zostera. U nekim slučajevima nastupile su i ozbiljne komplikacije. Ako sumnjate da imate bilo koji simptom herpes zostera, odmah **obavijestite liječnika**. Ti su simptomi navedeni u dijelu 4 ovih uputa.

Rijedak ali ozbiljan poremećaj bubrega (Fanconijev sindrom), zabilježen je uz primjenu lijeka koji sadrži slične djelatne tvari (dimetilfumarat u kombinaciji s drugim esterima fumaratne kiseline). Ako primijetite da mokrite više nego što je uobičajeno, da ste žedniji i pijete više tekućine nego inače ili ako Vam se mišići čine slabijima, dođe do prijeloma kosti ili samo imate bolove, obratite se liječniku što prije kako bi se to dalje ispitalo.

## Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci i adolescentima jer su iskustva s primjenom lijeka Vumerity ograničena i nije poznata njegova sigurnost i djelotvornost u toj populaciji.

## Drugi lijekovi i Vumerity

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

To se posebno odnosi na:

- lijekove koji sadrže **estere fumaratne kiseline** (fumarate)
- **lijekove koji utječu na tjelesni imunološki sustav uključujući kemoterapiju, imunosupresive ili druge lijekove za liječenje MS-a**
- **lijekove koji utječu na bubrege uključujući i neke antibiotike** (kao što su *aminoglikozidi* koji se koriste za liječenje infekcija), „**tablete za mokrenje**“ (*diuretici*), **određene tablete protiv bolova** (kao što je ibuprofen i slični protuupalni lijekovi i lijekovi koji se izdaju bez liječničkog recepta) i lijekove koji sadržavaju **litij**

- Uzimanje lijeka Vumerity uz neke vrste cjepiva (*živa cjepiva*) može uzrokovati da dobijete infekciju, stoga ta cjepiva treba izbjegavati. Liječnik će Vam savjetovati smijete li primiti neke druge vrste cjepiva (*neživa cjepiva*).

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### Trudnoća

Ne uzimajte lijek Vumerity ako ste trudni, osim ako ste o tome razgovarali sa svojim liječnikom. To je zbog toga jer lijek Vumerity može naškoditi nerođenom djetetu. Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti pouzdanu kontracepciju.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se diroksimetilfumarat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Liječnik će Vam pomoći odlučiti trebate li prestati dojit ili prestati uzimati lijek Vumerity. To uključuje razmatranje koristi dojenja za Vaše dijete i koristi liječenja za Vas.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da će Vumerity utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

## **3. Kako uzimati Vumerity**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

### **Početna doza**

Preporučena početna doza je 231 mg (jedna kapsula) dvaput na dan. Ovu početnu dozu uzimajte prvih 7 dana, a zatim uzimajte dozu za terapiju održavanja.

### **Doza održavanja**

Preporučena doza održavanja je 462 mg (dvije kapsule) dvaput na dan.

Vumerity se uzima kroz usta.

Progutajte svaku kapsulu cijelu s vodom. Sadržaj kapsule ne smijete drobiti ili žvakati ili posipati po hrani jer to može povećati neke nuspojave.

Vumerity možete uzimati uz obrok ili na prazan želudac. Ako imate nuspojave kao što su navale crvenila ili tegobe sa želucem, uzimanje lijeka s hranom može smanjiti te simptome.

### **Ako uzmete više lijeka Vumerity nego što ste trebali**

**Javite se odmah svom liječniku** ako ste uzeli previše kapsula. Možda ćete imati nuspojave slične onima opisanim ispod u dijelu 4.

### **Ako ste zaboravili uzeti Vumerity**

**Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako ima još najmanje 4 sata do uzimanja sljedeće planirane doze, možete uzeti propuštenu dozu. U suprotnom, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću planiranu dozu u uobičajeno vrijeme.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Ozbiljne nuspojave**

##### **PML i manji broj limfocita**

Učestalost PML-a ne može se procijeniti iz dostupnih podataka (nepoznato).

Vumerity može smanjiti broj limfocita (vrsta bijelih krvnih stanica). Nizak broj bijelih krvnih stanica može povećati Vaš rizik od infekcije, uključujući i rizik od rijetke infekcije mozga nazvane progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). PML može uzrokovati teški invaliditet ili smrt. PML se razvio nakon 1 do 5 godina liječenja sličnim lijekom, dimetilfumaratom, stoga bi Vam liječnik trebao nastaviti pratiti bijele krvne stanice tijekom cijelog liječenja, a Vi biste trebali paziti na sve potencijalne simptome PML-a kako je opisano u nastavku. Rizik od PML-a može biti veći ako ste prethodno uzimali lijek koji potiskuje aktivnost imunskog sustava u Vašem tijelu.

Simptomi PML-a mogu biti slični onima kod relapsa MS-a. Simptomi mogu obuhvaćati novu slabost ili pogoršanje slabosti jedne strane tijela, nespretnost, promjene vida, razmišljanja ili pamćenja, smetenost ili promjene osobnosti ili poteškoće u govoru i komunikaciji koje traju dulje od nekoliko dana.

Zato ako smatrate da Vam se pogoršavaju simptomi multiple skleroze ili ako primijetite nove simptome tijekom liječenja lijekom Vumerity, vrlo je važno da se što prije obratite liječniku. Razgovarajte i s partnerom ili njegovateljem i obavijestite ga o svom liječenju. Mogu se pojaviti simptomi kojih sami niste svjesni.

**→ Ako Vam se pojave bilo koji od ovih simptoma, odmah se javite svom liječniku.**

##### **Teške alergijske reakcije**

Učestalost teških alergijskih reakcija ne može se procijeniti iz dostupnih podataka (nepoznato).

Navala crvenila vrlo je česta nuspojava. Međutim, ako imate navalu crvenila praćenu crvenim osipom ili koprivnjačom i jave se bilo koji od sljedećih simptoma:

- oticanje lica, usana, usta ili jezika (*angioedem*)
- piskanje, otežano disanje ili nedostatak zraka (*dispneja, hipoksija*)
- omaglica ili gubitak svijesti (*hipotenzija*)

onda to može biti teška alergijska reakcija (*anafilaksija*).

**→ Prestanite uzimati lijek Vumerity i javite se odmah liječniku.**

##### **Ostale nuspojave**

**Vrlo često** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- crvenjenje lica ili tijela, osjećaj topline, vrućine, žarenja ili svrbeža (*navala crvenila*)
- mekane stolice (*proljevi*)
- mučnina
- bolovi u želucu ili grčevi u želucu

#### Nuspojave koje se mogu pokazati u testovima krvi ili mokraće

- dok uzimate Vumerity, tvari nazvane ketoni koje se prirodno stvaraju u tijelu, pojavljuju se vrlo često u testovima mokraće
- niska razina bijelih krvnih stanica (*limfopenija, leukopenija*) u krvi. Smanjenje razine bijelih krvnih stanica može značiti da Vaše tijelo ima manju sposobnost da se bori protiv infekcije. Ako imate ozbiljnu infekciju (kao što je upala pluća), razgovarajte odmah sa svojim liječnikom.

**Razgovarajte sa svojim liječnikom** kako liječiti ove nuspojave. Liječnik Vam može smanjiti dozu. Ne smanjujte dozu ako Vam liječnik ne kaže da je smanjite.

#### **Često** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- upala sluznice crijeva (*gastroenteritis*)
- povraćanje
- probavne tegobe (*dispepsija*)
- upala sluznice želuca (*gastritis*)
- poremećaji probavnog sustava (*gastrointestinalni poremećaji*)
- osjećaj žarenja
- navala vrućine, osjećaj vrućine
- svrbež kože (*pruritus*)
- osip
- ružičaste ili crvene mrlje na koži (*eritem*)
- ispadanje kose (*alopecija*)

#### Nuspojave koje se mogu pokazati u testovima krvi ili mokraće

- proteini (*albumin*) u mokraći (*proteinurija*)
- povišena razina jetrenih enzima (*ALT, AST*) u krvi

#### **Manje često** (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- alergijske reakcije (*preosjetljivost*)
- smanjenje broja krvnih pločica

#### **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- oštećenje jetre izazvano lijekom i povišenje razina jetrenih enzima izmjerenih krvnim pretragama (*ALT ili AST u kombinaciji s bilirubinom*)
- herpes zoster sa simptomima kao što su mjehurići, osjećaj pečenja, svrbež ili bol kože, obično na jednoj strani gornjeg dijela tijela ili lica, te drugim simptomima kao što su vrućica i slabost u ranim stadijima infekcije, nakon čega slijede utnulost, svrbež ili crvene mrlje popraćene jakim boli
- curenje nosa (*rinoreja*)

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Vumerity**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP”.

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Vumerity sadrži

Djelatna tvar je diroksimelfumarat.

Jedna kapsula sadrži 231 mg diroksimelfumarata.

**Ostali sastojci** su: sadržaj kapsule: metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, vrsta A; krosповидон vrsta A; celuloza, mikrokristalična; silicijev dioksid, koloidni bezvodni; trietilcitrat; talk; magnezijev stearat; ovojnica kapsule: hipromeloza; titanijev dioksid (E171); natrijev klorid; karagenan; označavanje na kapsuli: crni željezov oksid (E172), šelak, natrijev hidroksid.

### Kako Vumerity izgleda i sadržaj pakiranja

Vumerity 231 mg tvrde želučanootporne kapsule bijele su boje, s otisnutom oznakom „DRF 231 mg“ crnom tintom.

Vumerity je dostupan u pakiranjima od 120 ili 360 (3 × 120) kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

### Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

ТП ЕВОФАРМА  
Тел: +359 2 962 12 00

#### Lietuva

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

#### Luxembourg/Luxemburg

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

**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

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +357 22765715

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: +371 68 688 158

**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

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

## **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.