

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vumerity 231 mg maagsapresistente capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente capsule, hard bevat 231 mg diroximelfumaraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente capsule, hard

Witte capsule, maat 0 (ongeveer 18 mm lang), bedrukt met 'DRF 231 mg' in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vumerity is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose (zie rubriek 5.1 voor belangrijke informatie over de populaties waarvoor werkzaamheid is vastgesteld).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden geïnitieerd onder toezicht van een arts met ervaring in het behandelen van multiple sclerose.

Dosering

De startdosering is 231 mg tweemaal per dag. Na 7 dagen dient de dosis te worden verhoogd tot de aanbevolen onderhoudsdosis van 462 mg tweemaal per dag (zie rubriek 4.4).

Tijdelijke verlagingen van de dosis tot 231 mg tweemaal per dag kunnen het optreden van flushing en maag-darmbijwerkingen verminderen. De aanbevolen dosis van 462 mg tweemaal per dag dient binnen 1 maand te worden hervat.

Als een patiënt een dosis heeft overgeslagen, mag geen dubbele dosis worden ingenomen. De patiënt mag de overgeslagen dosis alleen maar innemen als er 4 uur tussen de doses in is gelaten. Anders moet de patiënt wachten tot de volgende geplande dosis.

Speciale populaties

Ouderen

Op basis van gegevens van ongecontroleerde onderzoeken lijkt het veiligheidsprofiel van diroximelfumaraat bij patiënten van ≥ 55 jaar vergelijkbaar te zijn met dat bij patiënten van < 55 jaar. In klinische onderzoeken met diroximelfumaraat was er beperkte blootstelling aan patiënten van 65 jaar en ouder en was het aantal patiënten van 65 jaar en ouder te laag om te bepalen of deze anders reageren dan jongere patiënten (zie rubriek 5.2). Op basis van het werkingsmechanisme van de werkzame stof zijn er geen theoretische redenen om de dosis voor ouderen aan te passen.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2). De veiligheid van diroximelfumaraat op lange termijn is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 4.4. en 5.2). Diroximelfumaraat is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Vumerity bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 10 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er is geen relevante toepassing van Vumerity bij kinderen jonger dan 10 jaar voor de indicatie relapsing-remitting multiple sclerose.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Vumerity moet in zijn geheel en intact worden doorgeslikt. De capsules mogen niet worden fijngemaakt of gekauwd en de inhoud mag niet over voedsel worden gestrooid, omdat de maagzuurbestendige omhulling van de capsule-inhoud het irriteren van de darmen voorkomt.

Vumerity kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Voor patiënten die last kunnen krijgen van flushing of maag-darmbijwerkingen, kan inname met voedsel de verdraagbaarheid verbeteren (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of andere fumaarzuuresters (zie rubriek 4.5).

Vermoede of bevestigde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diroximelfumaraat en dimethylfumaraat worden bij orale toediening gemetaboliseerd tot monomethylfumaraat (zie rubriek 5.2). De risico's die gepaard gaan met diroximelfumaraat zijn naar verwachting vergelijkbaar met de risico's die zijn gemeld voor dimethylfumaraat, hoewel niet alle hieronder genoemde risico's specifiek voor diroximelfumaraat zijn waargenomen.

Bloed-/laboratoriumonderzoeken

In klinische onderzoeken bij met dimethylfumaraat behandelde proefpersonen zijn veranderingen in laboratoriumonderzoeken naar de nierfunctie waargenomen (zie rubriek 4.8). De klinische implicaties van deze veranderingen zijn niet bekend. Beoordeling van de nierfunctie (bijv. creatinine, ureumstikstofgehalte in het bloed en urineonderzoek) wordt aanbevolen alvorens de behandeling te initiëren, na 3 en 6 maanden behandeling, en vervolgens om de 6 tot 12 maanden en indien klinisch geïndiceerd.

Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel, waaronder stijging van leverenzymgehalten (≥ 3 bovenste limiet van normaal (ULN)) en stijging van totaalbilirubinegehalten ($\geq 2 \times$ ULN), kan het gevolg zijn van behandeling met dimethylfumaraat. Dit kan onmiddellijk optreden of pas na enkele weken of nog later. Er is waargenomen dat de bijwerkingen verdwenen nadat de behandeling was stopgezet.

Beoordeling van serumaminotransferasen (bijv. alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT)) en totaalbilirubine wordt aanbevolen voor de aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling, indien klinisch geïndiceerd.

Patiënten die worden behandeld met diroximelfumaraat kunnen lymfopenie ontwikkelen (zie rubriek 4.8). Alvorens een behandeling te initiëren, dient het huidige volledige bloedbeeld, inclusief lymfocyten, te worden bepaald. Indien het aantal lymfocyten onder het normale bereik blijkt te liggen, moet vóór het starten van de behandeling een grondige beoordeling van de mogelijke oorzaken worden uitgevoerd. Vumerity is niet onderzocht bij patiënten met een reeds bestaand laag aantal lymfocyten en daarom moet bij het behandelen van deze patiënten met voorzichtigheid worden gehandeld. Een behandeling mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met ernstige lymfopenie (lymfocytenaantal $< 0,5 \times 10^9/l$).

Na het starten van de behandeling moet om de 3 maanden het volledige bloedbeeld, inclusief lymfocyten, worden bepaald.

Door een verhoogd risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) wordt extra waakzaamheid aangeraden bij patiënten met lymfopenie, en wel als volgt:

- De behandeling moet worden gestaakt bij patiënten met ernstige, langdurige lymfopenie (lymfocytenaantal $< 0,5 \times 10^9/l$) die gedurende meer dan 6 maanden aanhoudt.
- Bij patiënten met een aanhoudende matige vermindering van het aantal lymfocyten $\geq 0,5 \times 10^9/l$ tot $< 0,8 \times 10^9/l$ gedurende meer dan 6 maanden, dienen de voordelen en risico's van een behandeling opnieuw te worden overwogen.
- Bij patiënten met een lymfocytenaantal lager dan LLN zoals gedefinieerd door het referentiebereik van plaatselijke laboratoria, wordt het regelmatig bewaken van absolute lymfocytenaantallen aangeraden. Er moet rekening worden gehouden met bijkomende factoren die het individuele risico op PML kunnen vergroten (zie de subrubriek over PML hieronder).

Lymfocytenaantallen moeten tot aan herstel worden gevolgd (zie rubriek 5.1). Bij herstel en in de afwezigheid van alternatieve behandelingsopties moeten beslissingen over het wel of niet herstarten van Vumerity na het onderbreken van de behandeling worden gebaseerd op een klinische beoordeling.

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Voordat de behandeling wordt gestart, moet een baseline MRI beschikbaar zijn (meestal binnen 3 maanden) als referentie. De behoefte aan verdere MRI-scans moet overeenkomstig landelijke en plaatselijke aanbevelingen worden overwogen. MRI-scans kunnen worden overwogen als onderdeel van toegenomen waakzaamheid bij patiënten van wie wordt gedacht dat zij een hoger risico op PML hebben. In geval van een klinisch vermoeden van PML moet de MRI om diagnostische redenen onmiddellijk worden verricht.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Bij patiënten die werden behandeld met dimethylfumaraat (zie rubriek 4.8) is melding gemaakt van PML. PML is een opportunistische infectie veroorzaakt door het John Cunningham-virus (JCV), die fataal kan zijn of ernstige invaliditeit tot gevolg kan hebben.

Gevallen van PML hebben zich voorgedaan met dimethylfumaraat en andere fumaraat bevattende geneesmiddelen in de context van lymfopenie (lymfocytenaantallen lager dan de ondergrens van normaal [LLN]). Langdurige matige tot ernstige lymfopenie lijkt het risico op PML bij gebruik van dimethylfumaraat te vergroten; het risico kan echter niet worden uitgesloten bij patiënten met lichte lymfopenie.

Bijkomende factoren die mogelijk kunnen bijdragen aan een verhoogd risico op PML bij lymfopenie zijn:

- duur van behandeling met Vumerity. Gevallen van PML kwamen voor na ongeveer 1 tot 5 jaar behandeling met dimethylfumaraat, hoewel de precieze relatie met de duur van de behandeling onbekend is.
- ernstige afname van CD4+- en vooral CD8+-T-celaantallen, die belangrijk zijn voor immunologische weerstand (zie rubriek 4.8) en
- eerdere immunosuppressieve en immunomodulerende behandeling (zie hieronder).

Artsen moeten hun patiënten beoordelen om te bepalen of de symptomen indicatief zijn voor neurologische disfunctie en, indien dit het geval is, of deze symptomen typisch zijn voor MS of mogelijk duiden op PML.

Bij de eerste tekenen die duiden op PML dient de behandeling met Vumerity te worden gestaakt en moeten geschikte diagnostische evaluaties worden uitgevoerd, waaronder het bepalen van het JCV-DNA in het cerebrospinaal vocht (CSV) met de kwantitatieve polymerase kettingreactiemethodologie (PCR). De symptomen van PML kunnen op die van een MS-relaps lijken. Specifieke symptomen die verband houden met PML zijn divers, kunnen zich gedurende dagen of weken verder ontwikkelen en omvatten progressieve zwakte aan één kant van het lichaam of onhandigheid van ledematen, stoornissen in het gezichtsvermogen, en veranderingen in denken, geheugen en oriëntatie die leiden tot verwardheid en persoonlijkheidsveranderingen. Artsen dienen in het bijzonder alert te zijn op symptomen die duiden op PML die de patiënt wellicht niet opvallen. Patiënten moet ook worden geadviseerd om hun partners of zorgverleners te informeren over hun behandeling, omdat zij symptomen kunnen opmerken waarvan de patiënt zich niet bewust is.

PML kan zich alleen voordoen in de aanwezigheid van een JCV-infectie. Als er op JCV wordt onderzocht, moet in overweging worden genomen dat de invloed van lymfopenie op de nauwkeurigheid van anti-JCV-antilichaamonderzoek niet is onderzocht bij patiënten behandeld met dimethylfumaraat of Vumerity. Verder moet worden opgemerkt dat een negatieve anti-JCV-antilichamentest (in aanwezigheid van een normaal lymfocytenaantal) de mogelijkheid op een daaropvolgende JCV-infectie niet uitsluit.

Als een patiënt PML ontwikkelt, moet de behandeling met Vumerity permanent worden gestaakt.

Voorafgaande behandeling met immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Er zijn geen onderzoeken verricht waarin de werkzaamheid en veiligheid van diroximelfumaraat zijn geëvalueerd wanneer patiënten van andere ziektemodificerende therapieën overschakelen. Het is mogelijk dat eerdere immunosuppressieve therapie bijdraagt aan de ontwikkeling van PML.

Er zijn gevallen van PML bekend bij patiënten die eerder werden behandeld met natalizumab, waarvoor PML een vastgesteld risico vormt. Artsen moeten zich ervan bewust zijn dat bij gevallen van PML die zich voordoen na het recent staken van een behandeling met natalizumab wellicht geen sprake is van lymfopenie.

Daarnaast is het merendeel van bevestigde PML-gevallen met dimethylfumaraat opgetreden bij patiënten met een eerdere immunomodulerende behandeling.

Wanneer patiënten van een andere ziektemodificerende therapie op Vumerity worden overgeschakeld, moeten de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme van de andere therapie in overweging worden genomen teneinde een additief immuuneffect te voorkomen bij het tegelijkertijd verminderen van het risico op reactivatie van MS. Een volledig bloedbeeld wordt aanbevolen alvorens de behandeling te initiëren en regelmatig tijdens de behandeling (zie Bloed-/laboratoriumonderzoeken hierboven).

Ernstige nierfunctiestoornis

De veiligheid van diroximelfumaraat op de lange termijn is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis. Daarom moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gehandeld wanneer behandeling wordt overwogen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Ernstige leverfunctiestoornis

Diroximelfumaraat is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gehandeld wanneer behandeling wordt overwogen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Ernstige actieve maag-darmaandoening

Diroximelfumaraat is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige actieve maag-darmaandoening. Daarom moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gehandeld wanneer behandeling wordt overwogen.

Flushing

In klinische registratieonderzoeken met dimethylfumaraat ervoeren 3 van de in totaal 2.560 patiënten behandeld met dimethylfumaraat ernstige flushingsymptomen die waarschijnlijk overgevoeligheids- of anafylactoïde reacties waren. Deze bijwerkingen waren niet levensbedreigend, maar leidden wel tot ziekenhuisopname. Voorschrijvers en patiënten moeten hier alert op zijn in het geval van ernstige flushingreacties met Vumerity (zie rubriek 4.2, 4.5 en 4.8).

Gegevens afkomstig van onderzoeken met gezonde vrijwilligers suggereren dat flushing gerelateerd aan dimethylfumaraat waarschijnlijk door prostaglandine wordt gemedieerd. Een korte behandelingskuur met 75 mg acetylsalicylzuur met niet-maagsapresistente omhulling kan gunstig zijn bij patiënten met ondraaglijke flushing (zie rubriek 4.5). In twee onderzoeken met gezonde vrijwilligers was het optreden en de ernst van flushing gedurende de doseringsperiode verminderd.

Anafylactische reacties

In de post-marketingsetting zijn er gevallen van anafylaxie/anafylactoïde reactie gemeld na toediening van dimethylfumaraat. Mogelijke symptomen zijn dyspneu, hypoxie, hypotensie, angio-oedeem, rash of urticaria. Het mechanisme van door dimethylfumaraat geïnduceerde anafylaxie is niet bekend. Deze reacties treden doorgaans na de eerste dosis op, maar kunnen zich ook op elk moment tijdens de behandeling voordoen, en kunnen ernstig en levensbedreigend zijn. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om met Vumerity te stoppen en onmiddellijk medische zorg te zoeken wanneer zij klachten of symptomen van anafylaxie ervaren. De behandeling mag niet worden hervat (zie rubriek 4.8).

Infecties

In de fase 3 placebogecontroleerde onderzoeken met dimethylfumaraat was de incidentie van infecties (60% versus 58%) en ernstige infecties (2% versus 2%) vergelijkbaar bij patiënten behandeld met respectievelijk dimethylfumaraat of placebo.

Diroximelfumaraat heeft immunomodulerende eigenschappen (zie rubriek 5.1).

Patiënten die Vumerity krijgen, moeten worden geïnstrueerd om symptomen van infecties aan een arts te melden. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, moet opschorting van behandeling met Vumerity worden overwogen en moeten de voordelen en risico's opnieuw worden beoordeeld voorafgaand aan het opnieuw starten van de behandeling. Patiënten met ernstige infecties mogen behandeling pas starten nadat de infectie(s) is/zijn genezen.

Er werd geen verhoogde incidentie van ernstige infecties waargenomen bij patiënten die behandeld werden met dimethylfumaraat met een lymfocytenaantal $< 0,8 \times 10^9/l$ of $< 0,5 \times 10^9/l$. Indien behandeling met Vumerity in aanwezigheid van matige tot ernstige langdurige lymfopenie wordt voortgezet, kan het risico op een opportunistische infectie, waaronder PML, niet worden uitgesloten (zie subrubriek over PML).

Herpes zoster-infecties

Gevalen van herpes zoster hebben zich voorgedaan met diroximelfumaraat en dimethylfumaraat. De meerderheid van de gevallen met dimethylfumaraat was niet ernstig, maar er zijn wel ernstige gevallen gemeld, waaronder verspreide herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, herpes zoster-infectie neurologisch, herpes zoster-meningo-encefalitis en herpes zoster-meningomyelitis. Dit kan zich op elk moment tijdens de behandeling voordoen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van herpes zoster, vooral wanneer gelijktijdige lymfocytopenie is gemeld. Als herpes zoster zich voordoet, dient passende behandeling voor herpes zoster te worden toegepast. Overweeg bij patiënten met ernstige infecties de behandeling te staken totdat de infectie is genezen (zie rubriek 4.8).

Behandeling initiëren

Behandeling moet geleidelijk aan worden gestart om het optreden van flushing en maag-darmbijwerkingen te verminderen (zie rubriek 4.2).

Syndroom van Fanconi

Er zijn gevallen van het syndroom van Fanconi gemeld voor een geneesmiddel dat dimethylfumaraat bevat, in combinatie met andere fumaarzuuresters. Om een verminderde nierfunctie en osteomalacie te voorkomen, is het belangrijk het syndroom van Fanconi vroeg te diagnosticeren en de behandeling met Vumerity te stoppen, omdat het syndroom doorgaans reversibel is. De belangrijkste tekenen zijn proteïnurie, glycosurie (met normale bloedsuikerspiegel), hyperamino-acidurie en fosfaturie (mogelijk gelijktijdig met hypofosfatemie). Bij progressie kan er sprake zijn van symptomen zoals polyurie, polydipsie en proximale spierzwakte. In zeldzame gevallen kunnen hypofosfatemische osteomalacie met niet-gelocaliseerde botpijn, stijging van alkalische fosfatase in het serum en stressfracturen optreden. Belangrijk is dat het syndroom van Fanconi kan optreden zonder verhoogde niveaus van creatinine of een lage glomerulaire filtratiesnelheid. In het geval van onduidelijke symptomen dient rekening te worden gehouden met het syndroom van Fanconi en moeten gepaste onderzoeken worden uitgevoerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tijdens behandeling dient het gelijktijdig gebruik van andere fumaarzuuresters (topisch of systemisch) te worden vermeden.

Vumerity mag niet tegelijkertijd met dimethylfumaraat worden toegediend.

Potentiële risico's op interactie zijn niet geïdentificeerd in in-vitro- en/of in-vivo-inhibitieonderzoeken van transporteiwitten, in in-vitro-CYP-inhibitie- en inductieonderzoeken of onderzoeken naar de eiwitbinding van diroximelfumaraat en zijn belangrijkste metabolieten, actieve metaboliet monomethylfumaraat (MMF) en inactieve metaboliet 2-hydroxyethylsuccinimide (HES).

Hoewel er met diroximelfumaraat geen onderzoek is gedaan, lieten in-vitro-CYP-inductieonderzoeken geen interactie zien tussen dimethylfumaraat en orale anticonceptiemiddelen. In een in-vivo-onderzoek veroorzaakte gelijktijdige toediening van dimethylfumaraat en een oraal combinatie-anticonceptivum (norgestimaat en ethinylestradiol) geen relevante verandering in blootstelling aan het orale anticonceptivum. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar interacties met orale anticonceptiva die andere progestagenen bevatten; een effect van diroximelfumaraat op de blootstelling eraan wordt echter niet verwacht.

Diroximelfumaraat is niet onderzocht in combinatie met antineoplastische of immunosuppressieve therapieën en daarom moet bij gelijktijdige toediening met voorzichtigheid worden gehandeld. In klinische MS-onderzoeken werd de gelijktijdige behandeling van relapses met een korte intraveneuze corticosteroïdenkuur niet geassocieerd met een klinisch relevante toename in infectie.

Gelijktijdige toediening van niet-levende vaccins volgens de nationale vaccinatieschema's kan worden overwogen tijdens de behandeling met Vumerity. In een klinisch onderzoek waaraan in totaal 71 patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS) deelnamen, bereikten de patiënten die gedurende ten minste 6 maanden tweemaal daags 240 mg dimethylfumaraat (n=38) of gedurende ten minste 3 maanden niet-gepegyleerd interferon (n=33) gebruikten, een vergelijkbare immunrespons (gedefinieerd als een ≥ 2 -voudige verhoging vanaf de pre- tot de postvaccinatietiter) op tetanustoxoïd ('recall'-antigeen) en een geconjugerd meningokokken C-polysaccharidevaccin (neoantigeen), terwijl de immunrespons op verschillende serotypen van een ongeconjugerd 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin (T-cel onafhankelijk antigeen) in beide behandelingsgroepen varieerde. Een positieve immunrespons gedefinieerd als een ≥ 4 -voudige verhoging van de antilichaamtiter op de drie vaccins, werd in beide behandelingsgroepen door minder patiënten bereikt. Er werden kleine numerieke verschillen in de respons op tetanustoxoïd en pneumokokkenpolysaccharide serotype 3 opgemerkt in het voordeel van niet-gepegyleerd interferon.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van levende verzwakte vaccins bij patiënten die Vumerity innemen. Levende vaccins kunnen een verhoogd risico met zich meebrengen op klinische infectie en mogen niet worden gegeven aan patiënten tenzij men, in uitzonderlijke gevallen, van mening is dat dit mogelijke risico niet opweegt tegen het risico van niet vaccineren.

Aanwijzingen afkomstig van onderzoeken met gezonde vrijwilligers duiden erop dat flushing gerelateerd aan dimethylfumaraat waarschijnlijk door prostaglandine wordt gemedieerd. In twee onderzoeken met gezonde vrijwilligers met dimethylfumaraat veranderde de toediening van 325 mg (of equivalent) acetylsalicylzuur met niet-maagsapresistente omhulling, 30 minuten vóór dimethylfumaraat, dosering gedurende respectievelijk 4 dagen en 4 weken, het farmacokinetische profiel van dimethylfumaraat niet. Bij patiënten met relapsing-remitting MS moeten mogelijke risico's verbonden aan de behandeling met acetylsalicylzuur worden overwogen voorafgaand aan gelijktijdige toediening met Vumerity. Langdurig (> 4 weken) continu gebruik van acetylsalicylzuur is niet onderzocht (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Gelijktijdige behandeling met nefrotoxische geneesmiddelen (zoals aminoglycosiden, diuretica, niet-steroïde ontstekingsremmers of lithium) kan de mogelijkheid op bijwerkingen in de nieren (bijv. proteïnurie; zie rubriek 4.8) vergroten bij patiënten die Vumerity innemen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van diroximelfumaraat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Vumerity wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.5). Vumerity mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt indien het duidelijk nodig is en indien het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of diroximelfumaraat of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Vumerity moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Vumerity op de vruchtbaarheid bij de mens. Gegevens uit dieronderzoek met diroximelfumaraat toonden geen verminderde vruchtbaarheid bij mannelijke of vrouwelijke dieren (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vumerity heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij orale toediening worden diroximelfumaraat en dimethylfumaraat snel gemetaboliseerd tot monomethylfumaraat voordat ze de systemische circulatie bereiken, na metabolisering zijn de bijwerkingen vergelijkbaar.

De meest voorkomende bijwerkingen voor dimethylfumaraat waren flushing (35%) en maag-darmbijwerkingen (d.w.z. diarree 14%, misselijkheid 12%, buikpijn 10% en pijn in de bovenbuik 10%). De meest frequent gemelde bijwerkingen die tot stopzetting leidden bij met dimethylfumaraat behandelde patiënten waren flushing (3%) en maag-darmbijwerkingen (4%).

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die frequenter werden gemeld bij patiënten behandeld met dimethylfumaraat dan bij patiënten behandeld met placebo uit twee fase 3, placebogecontroleerde klinische registratieonderzoeken en postmarketingervaring staan vermeld in Tabel 1.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse volgens de MedDRA-gegevensbank. De frequentie van de onderstaande bijwerkingen wordt als volgt aangeduid: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

MedDRA-Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Gastro-enteritis	Vaak
	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) ¹	Niet bekend
	Herpes zoster ¹	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfopenie ^{1,2}	Vaak
	Leukopenie	Vaak
	Trombocytopenie	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms
	Anafylaxie	Niet bekend
	Dyspneu	Niet bekend

MedDRA-Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie categorie
	Hypoxie	Niet bekend
	Hypotensie	Niet bekend
	Angio-oedeem	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Brandend gevoel	Vaak
Bloedvataandoeningen	Flushing ¹	Zeer vaak
	Opvlieger	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Rhinorroe	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak
	Pijn in de bovenbuik	Zeer vaak
	Buikpijn	Zeer vaak
	Braken	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
	Gastritis	Vaak
	Maag-darmstoornis	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Aspartaataminotransferase verhoogd ¹	Vaak
	Alanineaminotransferase verhoogd ¹	Vaak
	Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak
	Uitslag	Vaak
	Erytheem	Vaak
	Alopecia	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Proteïnurie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Warm aanvoelen	Vaak
Onderzoeken	Ketonen in de urine	Zeer vaak
	Albumine aanwezig in de urine	Vaak
	Aantal witte bloedcellen verlaagd	Vaak

¹ Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' voor nadere informatie

² Lymfopenie werd gemeld met de frequentie "zeer vaak" in een fase 3, open-label, ongecontroleerd onderzoek met diroximelfumaraat

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Flushing

In de placebogecontroleerde onderzoeken met dimethylfumaraat was de incidentie van flushing (34% versus 5%) en opvliegers (7% versus 2%) hoger bij patiënten die met dimethylfumaraat 240 mg tweemaal daags werden behandeld vergeleken bij die met placebo waren behandeld. Flushing wordt meestal beschreven als roodheid of opvliegers, maar kan ook warmte, roodheid, jeuk en brandend gevoel omvatten. Flushing komt vaak aan het begin van de behandeling voor (voornamelijk gedurende de eerste maand) en bij patiënten die flushing ondervinden kan dit tijdens de gehele behandeling met dimethylfumaraat met tussenpozen blijven optreden. Bij patiënten met flushing had de meerderheid flushingverschijnselen die qua ernst licht of matig waren. In totaal is 3% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten gestopt met de behandeling wegens flushing. De incidentie van ernstige flushing, die kan worden gekarakteriseerd door gegeneraliseerd erytheem, uitslag en/of pruritus, werd waargenomen bij minder dan 1% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5).

In het fase 3 dubbelblinde onderzoek met diroximelfumaraat (zie rubriek 5.1) werden flushing en opvliegers gemeld bij 32,8% en 1,6% van de met diroximelfumaraat behandelde patiënten en bij 40,6% en 0,8% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten. Er waren geen ernstige voorvallen van flushing of stopzettingen vanwege flushing.

Maag-darm

De incidentie van maag-darmvoorvallen (bijv. diarree [14% versus 10%], misselijkheid [12% versus 9%], pijn in de bovenbuik [10% versus 6%], buikpijn [9% versus 4%], braken [8% versus 5%] en dyspepsie [5% versus 3%]) was hoger bij patiënten behandeld met dimethylfumaraat vergeleken met patiënten behandeld met placebo. Maag-darmbijwerkingen komen vaak aan het begin van de behandeling voor (voornamelijk gedurende de eerste maand) en bij patiënten die maag-darmbijwerkingen ondervinden kan dit gedurende de gehele behandeling met dimethylfumaraat met tussenpozen blijven optreden. Bij de meeste patiënten die maag-darmbijwerkingen ervoeren, waren deze licht tot matig van ernst. Vier procent (4%) van met dimethylfumaraat behandelde patiënten heeft de behandeling stopgezet wegens maag-darmbijwerkingen. De incidentie van ernstige maag-darmbijwerkingen, waaronder gastro-enteritis en gastritis, werd waargenomen bij 1% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

Maag-darmbijwerkingen die zijn gemeld in het klinisch onderzoek met diroximelfumaraat en dimethylfumaraat worden weergegeven in rubriek 5.1.

Leverfunctie

Op basis van gegevens van placebogecontroleerde onderzoeken met dimethylfumaraat had de meerderheid van patiënten met een stijging levertransaminasen die < 3 keer zo hoog waren als de bovenste limiet van normaal (ULN). De toegenomen incidentie van stijgingen van levertransaminasen bij de met dimethylfumaraat behandelde patiënten vergeleken met placebo werd voornamelijk waargenomen gedurende de eerste 6 maanden van behandeling. Stijgingen in respectievelijk alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase ≥ 3 keer ULN werden waargenomen bij 5% en 2% van de met placebo behandelde patiënten en bij 6% en 2% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten. Stopzetting wegens verhoogde levertransaminasen bedroeg < 1% en was vergelijkbaar bij patiënten behandeld met dimethylfumaraat of placebo. Stijgingen in transaminasen ≥ 3 keer ULN met gelijktijdige stijgingen in totaalbilirubine > 2 keer ULN die duiden op geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel werden tijdens placebogecontroleerde onderzoeken niet waargenomen, maar zijn gemeld tijdens postmarketingervaring na toediening van dimethylfumaraat, die verdwenen na stopzetting van de behandeling.

Lymfopenie

In het fase 3, open-label, ongecontroleerde onderzoek met diroximelfumaraat werd de behandeling stopgezet bij patiënten met bevestigde lymfocytenaantallen $< 0,5 \times 10^9/l$ die gedurende ≥ 4 weken aanhielden.

In de placebogecontroleerde onderzoeken naar dimethylfumaraat hadden de meeste patiënten (> 98%) normale lymfocytwaarden voordat de behandeling werd geïnitieerd. Bij behandeling met dimethylfumaraat nam het gemiddelde aantal lymfocyten gedurende het eerste jaar af en bleef daarna stabiel. Gemiddeld nam het aantal lymfocyten met ongeveer 30% af t.o.v. uitgangssituatie. Het gemiddelde en mediane aantal lymfocyten bleef binnen de normale limieten. Lymfocytenaantallen $< 0,5 \times 10^9/l$ werden waargenomen bij < 1% van de patiënten behandeld met placebo en 6% van de patiënten behandeld met dimethylfumaraat. Een lymfocytenaantal $< 0,2 \times 10^9/l$ werd waargenomen bij 1 patiënt behandeld met dimethylfumaraat en bij geen patiënten behandeld met placebo.

In klinische onderzoeken (zowel gecontroleerde als ongecontroleerde) had 41% van de patiënten die werden behandeld met dimethylfumaraat lymfopenie (in deze onderzoeken gedefinieerd als $< 0,91 \times 10^9/l$). Lichte lymfopenie (aantallen van $\geq 0,8 \times 10^9/l$ tot $< 0,91 \times 10^9/l$) werd waargenomen bij 28% van de patiënten; matige lymfopenie (aantallen $\geq 0,5 \times 10^9/l$ tot $< 0,8 \times 10^9/l$) die gedurende minimaal zes maanden aanhield werd waargenomen bij 11% van de patiënten; ernstige lymfopenie (aantallen $< 0,5 \times 10^9/l$) die gedurende minimaal zes maanden aanhield werd waargenomen bij 2% van

de patiënten. In de groep met ernstige lymfopenie bleef het overgrote deel van de lymfocytenaantallen $< 0,5 \times 10^9/l$ bij voortzetting van de behandeling.

Daarnaast is gebleken dat in een ongecontroleerd, prospectief post-marketingonderzoek op week 48 van de behandeling met dimethylfumaraat (n=185) CD4+-T-cellen matig (aantallen $\geq 0,2 \times 10^9/l$ tot $< 0,4 \times 10^9/l$) of sterk ($< 0,2 \times 10^9/l$) waren verminderd bij maximaal 37% of respectievelijk 6% van de patiënten, terwijl CD8+-T-cellen vaker verminderd waren bij maximaal 59% van de patiënten bij aantallen $< 0,2 \times 10^9/l$ en 25% van de patiënten bij aantallen $< 0,1 \times 10^9/l$.

In gecontroleerde en ongecontroleerde klinische onderzoeken werden patiënten die de behandeling met dimethylfumaraat stopzetten en die een lymfocytenaantal lager dan de LLN hadden, gevolgd tot aan herstel van de lymfocytenaantallen tot de LLN (zie rubriek 5.1).

Infecties, waaronder PML en opportunistische infecties

Bij behandeling met dimethylfumaraat zijn gevallen gemeld van infecties met JCV die PML veroorzaakten (zie rubriek 4.4). PML kan fataal aflopen of leiden tot ernstige invaliditeit. In een van de klinische onderzoeken heeft één patiënt die dimethylfumaraat innam PML ontwikkeld in combinatie met langdurige ernstige lymfopenie (lymfocytenaantallen van $< 0,5 \times 10^9/l$ gedurende 3,5 jaar) met fatale afloop. In de postmarketingsetting is ook PML opgetreden in de aanwezigheid van matige en lichte lymfopenie ($> 0,5 \times 10^9/l$ bij $< LLN$ zoals gedefinieerd door het referentiebereik van plaatselijke laboratoria).

In meerdere PML-gevallen waarbij de subreeksen van T-cellen zijn gedetermineerd op het moment dat PML is vastgesteld, bleken CD8+-T-celaantallen tot $< 0,1 \times 10^9/l$ te zijn afgenomen, terwijl verminderingen in CD4+-T-celaantallen variabel waren (variërend van $< 0,05$ tot $0,5 \times 10^9/l$) en sterker correleerden met de algemene ernst van lymfopenie ($< 0,5 \times 10^9/l$ tot $< LLN$). Als resultaat was de CD4+/CD8+-verhouding bij deze patiënten verhoogd.

Langdurige matige tot ernstige lymfopenie lijkt het risico op PML bij gebruik van dimethylfumaraat en ook van diroximelfumaraat te vergroten; bij patiënten met lichte lymfopenie die met dimethylfumaraat werden behandeld, is ook PML opgetreden. Bovendien zijn de meeste gevallen van PML in de postmarketingsetting opgetreden bij patiënten > 50 jaar.

Herpes zoster-infecties zijn gemeld bij het gebruik van dimethylfumaraat. In het langdurige extensieonderzoek waarin 1.736 MS-patiënten behandeld werden met dimethylfumaraat kreeg 5% te maken met een of meer infecties met herpes zoster. De meerderheid van deze infecties was licht of matig van ernst. Bij de meeste patiënten, waaronder de patiënten die een ernstige infectie met herpes zoster hadden, lagen de lymfocytenaantallen hoger dan de ondergrens van normaal. Bij de meeste patiënten met gelijktijdig lymfocytenaantallen lager dan de LLN werd de lymfopenie geclassificeerd als matig of ernstig. In de postmarketingsetting waren de meeste gevallen van infectie met herpes zoster niet ernstig en genazen na behandeling. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over absolute lymfocytenaantallen (ALC) bij patiënten met herpes zoster infectie in de postmarketingsetting. Bij melding hadden de meeste patiënten echter matige ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ tot $< 0,8 \times 10^9/l$) of ernstige ($< 0,5 \times 10^9/l$ tot $0,2 \times 10^9/l$) lymfopenie (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumafwijkingen

In de placebogecontroleerde onderzoeken met dimethylfumaraat werden meer urineketonen (1+ of groter) gemeten bij patiënten behandeld met dimethylfumaraat (45%) vergeleken met die behandeld met placebo (10%). In klinische onderzoeken werden geen ongewenste klinische gevolgen waargenomen.

1,25-dihydroxyvitamine D-gehaltes namen af bij de met dimethylfumaraat behandelde patiënten vergeleken met placebo (mediaan percentage afname t.o.v. de uitgangswaarde na 2 jaar was 25% versus 15%) en parathyroïdhormoon (PTH)-gehaltes namen toe bij de met dimethylfumaraat behandelde patiënten vergeleken met placebo (mediaan percentage toename t.o.v. de uitgangswaarde

na 2 jaar was 29% versus 15%). De gemiddelde waarden voor beide parameters bleven binnen het normale bereik.

Een tijdelijke toename in het gemiddelde aantal eosinofielen werd gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling met dimethylfumaraat waargenomen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Vumerity bij pediatrische patiënten is nog niet vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In de gemelde gevallen met een overdosering waren de beschreven symptomen consistent met het bekende bijwerkingenprofiel van het product. Er zijn geen bekende therapeutische interventies om de eliminatie van diroximelfumaraat te bevorderen, en er is ook geen antidotum bekend. In geval van een overdosis wordt aanbevolen om symptomatische ondersteunende behandeling te starten zoals klinisch geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, overige immunosuppressiva. ATC-code: L04AX09

Werkingsmechanisme

Het mechanisme waardoor diroximelfumaraat therapeutisch effect heeft bij MS wordt niet volledig begrepen. Diroximelfumaraat werkt via monomethylfumaraat, de belangrijkste actieve metabooliet. Preklinische onderzoeken laten zien dat de farmacodynamische reacties van monomethylfumaraat lijken te worden gemedieerd, in ieder geval deels, door activering van de transcriptiefactor *nuclear factor erythroid-derived 2-like 2* (Nrf2). Van dimethylfumaraat is aangetoond dat het Nrf2-afhankelijke antioxiderende genen bij patiënten opwaarts reguleert.

Farmacodynamische effecten

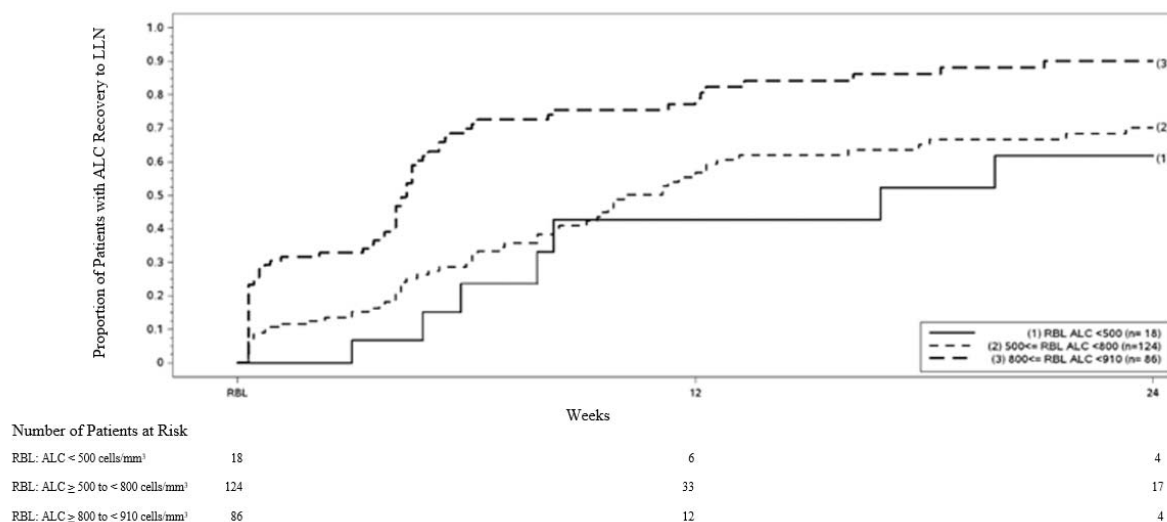
Effecten op het immuunsysteem

In klinische onderzoeken heeft dimethylfumaraat anti-inflammatoire en immunomodulerende eigenschappen getoond. Dimethylfumaraat en monomethylfumaraat (de actieve metabooliet van diroximelfumaraat en dimethylfumaraat) zorgen voor een aanzienlijke vermindering van immuuncelactivering en de daaropvolgende afgifte van pro-inflammatoire cytokinen in reactie op inflammatoire stimuli. Bovendien hadden ze invloed op de lymfocytenfenotypen door down-regulering van pro-inflammatoire cytokinenprofielen (T_H1 , T_H17) en zorgden ze voor een verschuiving naar anti-inflammatoire productie (T_H2). In fase 3-onderzoeken bij MS-patiënten (DEFINE, CONFIRM en ENDORSE) daalden bij behandeling met dimethylfumaraat de gemiddelde aantallen lymfocyten met gemiddeld ongeveer 30% van hun uitgangswaarde gedurende het eerste jaar en bereikten vervolgens een stabiel niveau. In deze onderzoeken werden patiënten die de behandeling met dimethylfumaraat stopzetten en een lymfocytenaantal lager dan de LLN (910 cellen/mm³) hadden,

gevolgd tot aan herstel van het lymfocytenaantal tot de LLN.

Figuur 1 toont het percentage patiënten dat volgens de Kaplan-Meier methode de LLN zal bereiken zonder langdurige ernstige lymfopenie. De uitgangswaarde voor herstel (*recovery baseline*, RBL) werd gedefinieerd als de laatste ALC tijdens de behandeling voordat de behandeling met dimethylfumaraat wordt stopgezet. Het geschatte percentage patiënten met herstel tot aan de LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/L$) in Week 12 en Week 24, die milde, matige of ernstige lymfopenie hadden als RBL wordt weergegeven in Tabel 2, Tabel 3 en Tabel 4 met puntsgewijze 95% betrouwbaarheidsintervallen. De standaardfout van de Kaplan-Meierschatter van de overlevingsfunctie wordt berekend met behulp van de formule van Greenwood.

Figuur 1: Kaplan-Meier methode; percentage patiënten met herstel tot LLN van ≥ 910 cellen/mm³ vanaf de uitgangswaarde voor herstel (RBL)



Tabel 2: De Kaplan-Meier methode; geschat percentage patiënten dat de LLN zal bereiken, milde lymfopenie als uitgangswaarde voor herstel (RBL), met uitsluiting van patiënten met langdurige ernstige lymfopenie

Aantal risicopatiënten met milde lymfopenie ^a	Uitgangssituatie N=86	Week 12 N=12	Week 24 N=4
Percentage dat de LLN zal bereiken (95%-BI)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Patiënten met $ALC < 910$ en ≥ 800 cellen/mm³ als RBL, met uitsluiting van patiënten met langdurige ernstige lymfopenie.

Tabel 3: De Kaplan-Meier methode; geschat percentage patiënten dat de LLN zal bereiken, matige lymfopenie als uitgangswaarde voor herstel (RBL), met uitsluiting van patiënten met langdurige ernstige lymfopenie

Aantal risicopatiënten met matige lymfopenie ^a	Uitgangssituatie N=124	Week 12 N=33	Week 24 N=17
Percentage dat de LLN zal bereiken (95%-BI)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Patiënten met $ALC < 800$ en ≥ 500 cellen/mm³ als RBL, met uitsluiting van patiënten met langdurige ernstige lymfopenie.

Tabel 4: De Kaplan-Meier methode; geschat percentage patiënten dat de LLN zal bereiken, ernstige lymfopenie als uitgangswaarde voor herstel (RBL), met uitsluiting van patiënten met langdurige ernstige lymfopenie

Aantal risicopatiënten met ernstige lymfopenie ^a	Uitgangssituatie N=18	Week 12 N=6	Week 24 N=4
Percentage dat de LLN zal bereiken (95%-BI)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Patiënten met ALC < 500 cellen/mm³ als RBL, met uitsluiting van patiënten met langdurige ernstige lymfopenie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij orale toediening worden diroximelfumaraat en dimethylfumaraat, voordat ze de systemische circulatie bereiken, snel door esterasen gemetaboliseerd tot dezelfde actieve metaboliet, monomethylfumaraat. De FK-vergelijkbaarheid van diroximelfumaraat met dimethylfumaraat via de analyse van blootstelling aan monomethylfumaraat is aangetoond (zie rubriek 5.2), dus wordt verwacht dat de werkzaamheidsprofielen vergelijkbaar zijn.

Klinische onderzoeken met dimethylfumaraat

Twee 2 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (DEFINE met 1.234 patiënten en CONFIRM met 1.417 patiënten) bij patiënten met RRMS werden uitgevoerd. Patiënten met progressieve vormen van MS waren niet in deze onderzoeken opgenomen.

Werkzaamheid (zie onderstaande tabel) en veiligheid werden aangetoond bij patiënten met Expanded Disability Status Scale (EDSS)-scores uiteenlopend van 0 tot en met 5 die gedurende het jaar voorafgaand aan randomisatie minstens 1 relaps hadden gehad, of die in de 6 weken vóór randomisatie een MRI-scan (Magnetic Resonance Imaging) van de hersenen hadden gehad waarmee minstens één gadolinium-aankleurende (Gd+) laesie werd aangetoond. Onderzoek CONFIRM bevatte een beoordelaar-geblindeerde (d.w.z. de studiearts/onderzoeker die de reactie op de onderzoeksbehandeling beoordeelde, wist niet wie welke behandeling kreeg) referentie comparator, glatirameeracetaat.

In DEFINE hadden patiënten de volgende mediane uitgangswaardekenmerken: leeftijd 39 jaar, ziekteduur 7,0 jaar, EDSS-score 2,0. Bovendien had 16% van de patiënten een EDSS-score van > 3,5, 28% had ≥ 2 relapses in het voorafgaande jaar en 42% had eerder andere goedgekeurde MS-behandelingen ondergaan. In het MRI-cohort had 36% van de patiënten die aan het onderzoek gingen deelnemen bij start Gd+ laesies (gemiddelde aantal Gd+ laesies 1,4).

In CONFIRM hadden patiënten de volgende mediane uitgangswaardekenmerken: leeftijd 37 jaar, ziekteduur 6,0 jaar, EDSS-score 2,5. Bovendien had 17% van de patiënten een EDSS-score van > 3,5, 32% had ≥ 2 relapses in het voorafgaande jaar en 30% had eerder andere goedgekeurde MS-behandelingen ondergaan. In het MRI-cohort had 45% van de patiënten die aan het onderzoek gingen deelnemen bij start Gd+ laesies (gemiddelde aantal Gd+ laesies 2,4).

Vergeleken met placebo hadden de met dimethylfumaraat behandelde patiënten een klinisch betekenisvolle en statistisch significante vermindering op: het primaire eindpunt in onderzoek DEFINE, het percentage van patiënten met relaps na 2 jaar; en het primaire eindpunt in onderzoek CONFIRM, de relapsfrequentie berekend op jaarbasis (ARR) na 2 jaar.

De ARR voor glatirameeracetaat en placebo was respectievelijk 0,286 en 0,401 in onderzoek CONFIRM, overeenkomend met een vermindering van 29% (p=0,013).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	dimethylfumaraat 240 mg tweemaal per dag	Placebo	dimethylfumaraat 240 mg tweemaal per dag	Glatiramee racetaat
Klinische eindpunten^a					
Aantal patiënten	408	410	363	359	350
Relapspercentage berekend op jaarbasis	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Percentage ratio (95%-BI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Proportie met relaps	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Hazardratio (95%-BI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Proportie met 12-weeken bevestigde invaliditeitsprogressie	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Hazardratio (95%-BI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Proportie met 24-weeken bevestigde invaliditeitsprogressie	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Hazardratio (95%-BI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
MRI-eindpunten^b					
Aantal patiënten	165	152	144	147	161
Gemiddeld (mediaan) aantal nieuwe of opnieuw vergrote T2-laesies gedurende 2 jaar	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Gemiddeld ratio laesies (95%-BI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Gemiddeld (mediaan) aantal Gd-laesies na 2 jaar	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Oddsratio (95%-BI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Gemiddeld (mediaan) aantal nieuwe T1-hypo-intense laesies gedurende 2 jaar	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Gemiddeld ratio laesies (95%-BI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aAlle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat analyses; ^bMRI-analyse gebruikte het MRI-cohort
*P-waarde < 0,05; **P-waarde < 0,01; ***P-waarde < 0,0001; #niet statistisch significant

In een open, niet-gecontroleerd extensieonderzoek van 8 jaar (ENDORSE) waren 1.736 geschikte RRMS-patiënten uit de registratieonderzoeken opgenomen (DEFINE en CONFIRM). Het primaire doel van het onderzoek was het beoordelen van de veiligheid op lange termijn van dimethylfumaraat bij patiënten met RRMS. Van de 1.736 patiënten werd ongeveer de helft (909, 52%) gedurende 6 jaar of langer behandeld. 501 patiënten werden in alle 3 onderzoeken continu behandeld met dimethylfumaraat 240 mg tweemaal daags en 249 patiënten die eerder in de onderzoeken DEFINE en CONFIRM met placebo waren behandeld, werden in onderzoek ENDORSE behandeld met 240 mg tweemaal daags. Patiënten die continu tweemaal daags een behandeling kregen, werden maximaal 12 jaar behandeld.

Tijdens het ENDORSE onderzoek had meer dan de helft van alle patiënten die werden behandeld met dimethylfumaraat 240 mg tweemaal daags geen relaps. De gecorrigeerde ARR bij patiënten die in alle 3 onderzoeken continu tweemaal daags werden behandeld, was 0,187 (95%-BI: 0,156, 0,224) in de onderzoeken DEFINE en CONFIRM en 0,141 (95%-BI: 0,119, 0,167) in het onderzoek ENDORSE. De gecorrigeerde ARR bij patiënten die eerder met placebo waren behandeld, daalde van 0,330 (95%-BI: 0,266, 0,408) in de onderzoeken DEFINE en CONFIRM naar 0,149 (95%-BI: 0,116, 0,190) in het onderzoek ENDORSE.

In het ENDORSE onderzoek had de meerderheid van de patiënten (> 75%) geen bevestigde invaliditeitsprogressie (gemeten als invaliditeitsprogressie die aanhield gedurende 6 maanden). De gepoolde resultaten van de drie onderzoeken toonden aan dat met dimethylfumaraat behandelde patiënten consistente en lage percentages bevestigde invaliditeitsprogressie hadden met een lichte stijging van de gemiddelde EDSS-scores in ENDORSE. MRI-beoordelingen (tot jaar 6) bij 752 patiënten die eerder waren opgenomen in het MRI-cohort van de onderzoeken DEFINE en CONFIRM lieten zien dat de meerderheid van de patiënten (ongeveer 90%) geen Gd-aankleurende laesies had. Gedurende de 6 jaar bleef het jaarlijks gecorrigeerde gemiddelde aantal nieuwe of opnieuw vergrote T2-laesies en nieuwe T1-laesies laag.

Werkzaamheid bij patiënten met hoge ziekteactiviteit:

In de DEFINE en CONFIRM onderzoeken werd een consistent behandelingseffect op relapses in een subgroep patiënten met hoge ziekteactiviteit waargenomen, terwijl het effect op de tijd tot 3 maanden aanhoudende invaliditeitsprogressie niet duidelijk werd vastgesteld. Door het ontwerp van de onderzoeken werd hoge ziekteactiviteit als volgt gedefinieerd:

- Patiënten met 2 of meer relapses in één jaar en met één of meer Gd-aankleurende laesies op een MRI van de hersenen (n=42 in DEFINE; n=51 in CONFIRM) of
- Patiënten die niet reageren op een volledige en adequate kuur (ten minste één jaar behandeling) met bèta-interferon, die ten minste 1 relaps hadden gehad in het voorafgaande jaar terwijl ze behandeld werden, en ten minste 9 T2-hyperintense laesies op een craniale MRI of ten minste 1 Gd-aankleurende laesie, of patiënten met een onveranderd of verhoogd relapspercentage in het voorafgaande jaar, in vergelijking met de voorafgaande 2 jaar (n=177 in DEFINE; n=141 in CONFIRM).

Klinische onderzoeken met Vumerity

De maag-darmverdraagbaarheid van diroximelfumaraat werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, multicentrisch fase 3-onderzoek (EVOLVE-MS-2) bij 504 volwassen patiënten met RRMS. Het onderzoek omvatte een dubbelblinde behandelingsperiode van 5 weken met twee behandelgroepen. De patiënten hadden een titratieperiode van 1 week en werden gerandomiseerd (1:1) naar de ontvangst van diroximelfumaraat 462 mg tweemaal daags (n=253) of dimethylfumaraat 240 mg tweemaal daags (n=251). De patiënten hadden de volgende mediane uitgangswaardekenmerken: leeftijd 44 jaar, ziekte duur 6,0 jaar en EDSS-score 2,5. In dit onderzoek werd de GI-verdraagbaarheid onderzocht met behulp van de *Individual GI Symptom and Impact Scale* (IGISIS), die de incidentie, intensiteit, aanvang, duur en functionele impact van vijf individuele GI-symptomen evalueerde: nausea, braken, bovenbuikpijn, lage abdominale pijn en diarree.

Het totale aantal maag-darmbijwerkingen werd geobserveerd bij 34,8% van de met diroximelfumaraat behandelde patiënten en bij 49,0% van de met dimethylfumaraat behandelde patiënten. Het aantal stopzettingen van de behandeling bedroeg in totaal respectievelijk 1,6% en 6,0% voor diroximelfumaraat en dimethylfumaraat. De stopzettingen vanwege maag-darmverdraagbaarheid waren respectievelijk 0,8% en 4,8% voor diroximelfumaraat en dimethylfumaraat. Tijdens de behandeling optredende maag-darmbijwerkingen van $\geq 5\%$ voor respectievelijk diroximelfumaraat en dimethylfumaraat waren diarree (15,4% en 22,3%), nausea (14,6% en 20,7%), bovenbuikpijn (6,7% en 15,5%), buikpijn (6,3% en 9,6%), lage abdominale pijn (5,9% en 6,8%) en braken (3,6% en 8,8%).

Pediatriische patiënten

De werkzaamheid van Vumerity bij pediatriische patiënten is niet vastgesteld.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vumerity in een of meerdere subgroepen van pediatriische patiënten met MS (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oraal toegediend diroximelfumaraat ondergaat snelle presystemische hydrolyse door esterasen en wordt voornamelijk omgezet in de actieve metaboliet monomethylfumaraat en de belangrijkste inactieve metaboliet HES. Diroximelfumaraat is niet kwantificeerbaar in plasma na orale toediening. Daarom werden alle farmacokinetische analyses met betrekking tot diroximelfumaraat uitgevoerd met plasma monomethylfumaraatconcentraties. Farmacokinetische gegevens werden verkregen uit 10 klinische onderzoeken met gezonde vrijwilligers, 2 onderzoeken met MS-patiënten en FK-populatieanalyses. Farmacokinetische beoordeling heeft aangetoond dat de blootstelling aan monomethylfumaraat na orale toediening van 462 mg diroximelfumaraat en 240 mg dimethylfumaraat bij volwassenen bio-equivalent is; daarom wordt verwacht dat diroximelfumaraat een vergelijkbaar algemeen werkzaamheids- en veiligheidsprofiel biedt als dimethylfumaraat.

Absorptie

De mediane T_{max} van monomethylfumaraat is 2,5 tot 3 uur. De piekplasmaconcentratie (C_{max}) en de algehele blootstelling (AUC) namen in het bestudeerde dosisbereik (met 49 mg tot 980 mg) dosisproportioneel toe. Na toediening van diroximelfumaraat 462 mg tweemaal daags bij MS-patiënten in EVOLVE-MS-1, was de gemiddelde C_{max} van monomethylfumaraat 2,11 mg/l. De gemiddelde AUC_{last} na een ochtenddosering was 4,15 mg.u/l. De gemiddelde dagelijkse AUC (AUC_{ss}) bij steady state van monomethylfumaraat werd bij MS-patiënten geschat op 8,32 mg.u/l.

Gelijktijdige toediening van diroximelfumaraat met een vetrijke, calorierijke maaltijd had geen invloed op de AUC van monomethylfumaraat, maar leidde tot een verlaging van ongeveer 44% in C_{max} vergeleken met de nuchtere toestand. De C_{max} van monomethylfumaraat bij vetarme en middelvette maaltijden was met ongeveer respectievelijk 12% en 25% verlaagd.

Voedsel heeft geen klinisch significant effect op blootstelling aan monomethylfumaraat. Daarom mag Vumerity met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het schijnbare distributievolume (V_d) voor monomethylfumaraat ligt bij gezonde proefpersonen na toediening van diroximelfumaraat tussen 72 l en 83 l. De plasma-eiwitbinding van monomethylfumaraat bij de mens was minder dan 25% en was niet afhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

Bij de mens wordt diroximelfumaraat uitgebreid gemetaboliseerd door esterasen, die alomtegenwoordig zijn in het maag-darmkanaal, bloed en weefsel voordat het de systemische circulatie bereikt. Esterasemetabolisme van diroximelfumaraat produceert hoofdzakelijk zowel monomethylfumaraat, de actieve metaboliet, als HES, een inactieve metaboliet.

Verder metabolisme van monomethylfumaraat treedt op via esterasen gevolgd door de tricarboxylzuur (TCA)-cyclus, zonder betrokkenheid van het cytochroom P450 (CYP)-systeem. Fumaarzuur, citroenzuur en glucose zijn de resulterende metabolieten van monomethylfumaraat in plasma.

Eliminatie

Monomethylfumaraat wordt voornamelijk als koolstofdioxide in de uitgedemde lucht geëlimineerd, waarbij slechts sporen in de urine worden teruggevonden. De terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van monomethylfumaraat is ongeveer 1 uur en er vond in plasma bij blootstelling aan monomethylfumaraat geen accumulatie plaats bij meerdere doses diroximelfumaraat. In een onderzoek met dimethylfumaraat werd vastgesteld dat uitademing van CO₂ de primaire eliminatieroute was van ongeveer 60% van de dosis. Eliminatie via de nieren en de feces zijn secundaire eliminatieroutes en bedragen respectievelijk 15,5% en 0,9% van de dosis.

HES wordt uit plasma geëlimineerd met een $t_{1/2}$ van 10,7 uur tot 14,8 uur. HES wordt voornamelijk geëlimineerd in urine.

Lineariteit

De blootstelling aan monomethylfumaraat neemt ongeveer dosisproportioneel toe bij enkelvoudige en meervoudige doses in het bestudeerde dosisbereik van 49 mg tot 980 mg.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Lichaamsgewicht is de voornaamste covariaat, waarbij de C_{max} en AUC door blootstelling aan monomethylfumaraat bij deelnemers met een lager lichaamsgewicht stijgen na toediening van diroximelfumaraat. Er werd geen invloed gezien op de veiligheids- en werkzaamheidsmetingen die in de klinische onderzoeken werden onderzocht. Daarom zijn er geen dosisaanpassingen op basis van lichaamsgewicht nodig.

Geslacht en leeftijd hadden geen statistisch significant effect op de C_{max} en AUC van diroximelfumaraat. De farmacokinetiek bij patiënten van 65 jaar en ouder is niet onderzocht.

Pediatrie patiënten

Het farmacokinetisch profiel van monomethylfumaraat na toediening van diroximelfumaraat is niet onderzocht. De farmacokinetische parameters van monomethylfumaraat na toediening van diroximelfumaraat hangen samen met het lichaamsgewicht. Daarom is de verwachting dat dezelfde dosis leidt tot een hogere blootstelling bij pediatrie patiënten met een lager lichaamsgewicht dan bij volwassenen. Het farmacokinetisch profiel van 240 mg dimethylfumaraat tweemaal per dag werd onderzocht in een klein, open-label, ongecontroleerd onderzoek bij patiënten met RRMS in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar ($n=21$). De farmacokinetiek van dimethylfumaraat bij deze adolescentie patiënten was vergelijkbaar met de farmacokinetiek die eerder bij volwassen patiënten werd waargenomen.

Ras en etniciteit

Ras en etniciteit hebben geen effect op het farmacokinetisch profiel van monomethylfumaraat of HES na toediening van diroximelfumaraat.

Nierfunctiestoornis

In een onderzoek waarin het effect van een nierfunctiestoornis op het farmacokinetisch profiel van diroximelfumaraat werd onderzocht, hadden deelnemers met een lichte nierfunctiestoornis (eGFR 60-89 ml/min/1,73 cm³), matige nierfunctiestoornis (eGFR 30-59 ml/min/1,73 cm³) of ernstige nierfunctiestoornis (eGFR <30 ml/min/1,73 cm³) geen klinisch relevante veranderingen bij blootstelling aan MMF. Blootstelling aan HES nam echter 1,3-, 1,8- en 2,7-voudig toe bij respectievelijk een lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.8). Er zijn geen gegevens beschikbaar over gebruik van diroximelfumaraat op lange termijn bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis

Aangezien diroximelfumaraat en monomethylfumaraat door esterasen worden gemetaboliseerd zonder dat het CYP450-systeem daarbij betrokken is, werd de farmacokinetiek bij personen met leverfunctiestoornis niet onderzocht (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologie

Niertoxiciteit bij ratten en apen omvatte tubulaire degeneratie/necrose met regeneratie, tubulaire hypertrofie en/of interstitiële fibrose, verhoogd niergewicht en veranderingen in klinische pathologische parameters (urinevolume, soortelijk gewicht en biomarkers van nierschade). In onderzoeken naar chronische toxicologie traden bij blootstelling aan monomethylfumaraat ongunstige renale bevindingen op die gelijk waren aan de AUC bij de maximaal aanbevolen dosis voor de mens (MRHD) van diroximelfumaraat.

De maag-darmtoxiciteit bij muizen en ratten bestond uit mucosale hyperplasie en hyperkeratose van de niet-glandulaire maag (voormaag) en het duodenum. Bij apen werd de slechte maag-darmverdraagbaarheid gekenmerkt door dosisafhankelijke emesis/vomitus, maagirritatie, hemorrhagie en ontsteking alsmede diarree. Deze bevindingen ontwikkelden bij blootstelling aan monomethylfumaraat die ten minste 2 × de AUC was bij de MRHD van diroximelfumaraat.

In het 91 dagen durende toxiciteitsonderzoek werden bij drie mannetjesratten hartontsteking en necrose waargenomen bij blootstelling aan monomethylfumaraat die 4 × de AUC was bij de MRHD van diroximelfumaraat. Deze hartbevindingen werden ook waargenomen in andere onderzoeken naar toxiciteit bij ratten waaronder onbehandelde controlewaarden, maar niet bij apen. Deze hartontstekingen wijzen daarom waarschijnlijk op de exacerbatie van vaak voorkomende achtergrondlaesies bij ratten zonder relevantie voor de mens.

Gedeeltelijk omkeerbare groeiplaat dysplasia van de proximale en distale femur en proximale tibia werd gezien bij apen in het 91 dagen durende toxiciteitsonderzoek bij blootstelling aan monomethylfumaraat die 15 × de AUC was bij de MRHD van diroximelfumaraat. De bottoxiciteit zou verband kunnen houden met de prepuberale leeftijd van de apen, omdat de botontwikkeling ook bij jonge ratten verstoord was (zie hieronder), maar niet bij lagere doses in het onderzoek met chronische apen of bij volgroeide volwassen ratten. De botbevindingen zijn van beperkte relevantie voor volwassen patiënten bij de therapeutische dosis.

Testiculaire toxiciteit bestaande uit minimale degeneratie van het kiemepitheel, toegenomen incidentie van reuzenspermatiden, lichte afname van het aantal spermatiden in het tubulair epitheel en afname van het testesgewicht werd waargenomen bij wild-type nestgenoten van *rasH2*-muizen. Deze bevindingen deden zich voor bij blootstelling aan monomethylfumaraat die 15 × de AUC was bij de MRHD van diroximelfumaraat, wat wijst op beperkte relevantie voor de mens bij de therapeutische dosis.

Genotoxiciteit

In-vitro-onderzoeken en in-vivo-onderzoeken met diroximelfumaraat leverden geen bewijs op voor een klinisch relevant genotoxisch potentieel.

Carcinogenese

Diroximelfumaraat werd getest in een transgene bioassay bij *rasH2*-muizen en een 2 jaar durende bioassay bij ratten. Diroximelfumaraat was niet carcinogeen bij transgene muizen en bij vrouwtjesratten, maar verhoogde de incidentie van testiculaire leydigceladenomen bij 150 mg/kg/dag

bij mannetjesratten (de blootstelling aan monomethylfumaraat was ongeveer 2 × hoger dan de AUC bij de MRHD). De relevantie van deze bevindingen voor het menselijk risico is niet bekend.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Diroximelfumaraat tastte de vruchtbaarheid bij mannetjes- of vrouwtjesratten niet aan bij blootstelling aan monomethylfumaraat die ongeveer 7 × de AUC was bij de MRHD van diroximelfumaraat.

Bij ratten die gedurende de periode van organogenese oraal diroximelfumaraat kregen toegediend bij doses van 40, 100 en 400 mg/kg/dag, werden een lager foetaal lichaamsgewicht en verschillen in foetale skeletossificatie waargenomen bij een maternaal toxische dosis diroximelfumaraat van 400 mg/kg/dag. De blootstelling bij de NOAEL was ongeveer 2 × de AUC van monomethylfumaraat bij de MRHD van diroximelfumaraat.

Bij konijnen die tijdens de organogenese oraal diroximelfumaraat kregen toegediend bij doses van 50, 150 en 350 mg/kg/dag, werden toenames in het aantal skeletmisvormingen (centrale wervelanomalie, ernstige verkeerde uitlijning van de sternebra[e] en wervelanomalie gepaard gaande met ribanomalie) waargenomen bij ≥ 150 mg/kg/dag. Bij 350 mg/kg/dag traden ook verhoogde skeletvariaties, abortussen, groter verlies na implantatie en de bijbehorende afnames in foetale levensvatbaarheid op, mogelijk gepaard gaande met maternale toxiciteit. De blootstelling bij de NOAEL was ongeveer 2 × de AUC van monomethylfumaraat bij de MRHD van diroximelfumaraat. De relevantie van de skeletmisvormingen voor mensen is momenteel niet bekend.

In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij drachtige ratten die diroximelfumaraat kregen toegediend tijdens de dracht, de worp en de lactatie in orale doses van 40, 100 of 400 mg/kg/dag, werden een lager maternaal lichaamsgewicht/verminderde gewichtstoename en voedselconsumptie gepaard gaan met een lager geboortegewicht en een lager lichaamsgewicht/verminderde gewichtstoename van de pups waargenomen. De blootstelling bij de NOAEL was ongeveer 3 × de AUC van monomethylfumaraat bij de MRHD van diroximelfumaraat.

Toxiciteit bij jonge dieren

In een toxiciteitsonderzoek met jonge ratten werd diroximelfumaraat oraal toegediend vanaf postnatale dag (PND) 25 tot en met PND 63, wat overeenkomt met een leeftijd van ongeveer 2-3 jaar tot en met de puberteit bij de mens. Naast de doelorgaan toxiciteiten in de nieren en niet-glandulaire maag werden bijwerkingen op de botten waargenomen, waaronder een afname van de omvang, massa en dichtheid van het dijbeen en veranderingen in de botgeometrie. Een relatie tussen de boteffecten en een lager lichaamsgewicht is mogelijk, maar de betrokkenheid van een direct effect kan niet worden uitgesloten. De blootstelling bij de NOAEL was ongeveer 1,4 × de AUC van monomethylfumaraat bij de MRHD van diroximelfumaraat voor volwassen patiënten. De relevantie voor pediatrische patiënten is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1) type A
Crospovidon type A
Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Triethylcitraat
Talk
Magnesiumstearaat

Omhulsel van de capsule

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Kaliumchloride
Carrageen

Bedrukking op de capsule (zwarte inkt)

Schellak
Kaliumhydroxide
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles met kindveilige polypropyleen sluiting en een droogmiddel van silicagel.

Verpakkingsgrootte:

Verpakkingen van 120 (1 fles) of 360 (3 flessen) maagsapresistente capsules, hard.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1585/001

EU/1/21/1585/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vumerity 231 mg maagsapresistente capsules, hard
diroximelfumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 231 mg diroximelfumaraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

120 maagsapresistente capsules, hard
360 maagsapresistente capsules, hard (3x120)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Niet fijnmaken of kauwen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1585/001 120 maagsapresistente capsules, hard
EU/1/21/1585/002 360 maagsapresistente capsules, hard

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Vumerity

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vumerity 231 mg maagsapresistente capsules, hard
diroximelfumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 231 mg diroximelfumaraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

120 maagsapresistente capsules, hard

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Niet fijnmaken of kauwen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1585/001 120 maagsapresistente capsules, hard
EU/1/21/1585/002 360 maagsapresistente capsules, hard

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vumerity 231 mg maagsapresistente capsules, hard diroximelfumaraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vumerity en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vumerity en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Vumerity?

Vumerity bevat de werkzame stof diroximelfumaraat.

Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van relapsing-remitting multiple sclerose (MS) bij volwassenen.

MS is een langdurige aandoening waarbij het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam) niet goed werkt en delen van het centrale zenuwstelsel aanvalt (de hersenen, het ruggenmerg en de oogzenuw), waardoor er ontsteking ontstaat die de zenuwen en de isolatie eromheen beschadigt. Relapsing-remitting MS wordt gekenmerkt door herhaalde aanvallen (relapses) op het zenuwstelsel. De verschijnselen verschillen van patiënt tot patiënt, maar bestaan meestal uit loopproblemen, zich onvast op de benen voelen en problemen met zien (bijvoorbeeld wazig of dubbel zien). Deze verschijnselen kunnen volledig verdwijnen wanneer de relaps achter de rug is, maar sommige problemen kunnen voortduren.

Hoe werkt dit middel?

Het geneesmiddel zou werken door de werking van een eiwit genaamd 'Nrf2' te vergroten, dat bepaalde genen reguleert die 'anti-oxidanten' produceren die betrokken zijn bij het beschermen van cellen tegen schade. Dit helpt de activiteit van het immuunsysteem onder controle te houden en de schade aan de hersenen en het ruggenmerg te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor **diroximelfumaraat, verwante stoffen (fumaraten of fumaarzuuresters genoemd)** of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als er een vermoeden bestaat dat u aan een zeldzame herseninfectie lijdt met de naam **progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)** of als PML bevestigd is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Dit middel kan het **aantal witte bloedcellen** verlagen en uw **nieren** en uw **lever** aantasten. Voordat u dit middel gaat innemen, zal uw arts een bloedonderzoek doen om uw witte bloedcellen te meten en zal uw arts nagaan of uw nieren en lever goed functioneren. Uw arts zal deze onderzoeken tijdens de behandeling van tijd tot tijd uitvoeren. Als uw witte bloedcellen tijdens de behandeling afnemen, kan uw arts aanvullende onderzoeken overwegen of de behandeling stoppen.

Als u denkt dat uw MS verergert (bijvoorbeeld zwakte of veranderingen in uw gezichtsvermogen) of als u nieuwe verschijnselen opmerkt, praat dan onmiddellijk met uw arts omdat dit verschijnselen kunnen zijn van een zeldzame herseninfectie met de naam progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). PML is een ernstige aandoening die kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden. Lees de informatie over 'PML en lager aantal lymfocyten' in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Praat met uw arts voordat u dit middel inneemt als u last heeft van:

- een ernstige **infectie** (zoals longontsteking)
- een ernstige **nieraandoening**
- een ernstige **leveraandoening**
- een aandoening van de **maag** of **darm**

Flushing (rood worden van het gezicht of lichaam) is een vaak voorkomende bijwerking. Hevige flushing met bijkomende verschijnselen kan een teken zijn van een ernstige allergische reactie en is bij een klein aantal patiënten waargenomen - zie 'Ernstige allergische reacties' in rubriek 4 van deze bijsluiter. Praat met uw arts als flushing u problemen geeft, omdat uw arts u misschien geneesmiddelen kan geven om dit te behandelen.

Dit middel kan een ernstige allergische reactie veroorzaken, ook wel bekend als een overgevoeligheidsreactie. U moet op de hoogte zijn van alle belangrijke klachten en verschijnselen waarop u tijdens gebruik van dit middel moet letten. Lees de informatie over 'Ernstige allergische reacties' in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Gordelroos (*herpes zoster*) kan voorkomen bij behandeling met dit middel. In sommige gevallen hebben zich ernstige complicaties voorgedaan. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u vermoedt dat u verschijnselen van gordelroos heeft. Deze staan vermeld in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Er is een zeldzame maar ernstige nieraandoening (het syndroom van Fanconi) gemeld voor een geneesmiddel dat verwante actieve stoffen (dimethylfumaraat in combinatie met andere fumaarzuuresters) bevat. Als u merkt dat u meer plast, meer dorst heeft en meer drinkt dan normaal, of als uw spieren zwakker lijken, u een bot breekt of u simpelweg pijn heeft, overleg dan zo snel mogelijk met uw arts zodat dit verder onderzocht kan worden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Gebruik dit geneesmiddel niet bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat er onvoldoende ervaring is om te weten hoe veilig en doeltreffend dit middel is bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vumerity nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken?

Vertel dat dan uw arts of apotheker, met name als u de volgende middelen gebruikt:

- geneesmiddelen die **fumaarzuuresters** (fumaraten) bevatten
- **geneesmiddelen die inwerken op het immuunsysteem van het lichaam**, waaronder **chemotherapie, immunosuppressiva of andere geneesmiddelen die worden gebruikt om MS te behandelen**
- **geneesmiddelen die inwerken op de nieren, waaronder** een aantal **antibiotica** (zoals *aminoglycosiden* die worden gebruikt om infecties te behandelen), “**plastabletten**” (*diuretica*), **bepaalde soorten pijnstillers** (zoals ibuprofen en andere soortgelijke ontstekingsremmers en geneesmiddelen die zonder voorschrift van de arts zijn gekocht) en geneesmiddelen die **lithium** bevatten
- Het gebruik van dit middel met bepaalde vaccintypes (*levende vaccins*) kan ertoe leiden dat u een infectie krijgt en moet daarom worden vermeden. Uw arts zal u adviseren of andere vaccintypes (*niet-levende vaccins*) kunnen worden toegediend.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Gebruik dit middel niet als u zwanger bent, tenzij u dit met uw arts heeft besproken. Dit is omdat dit middel schade bij uw ongeboren baby zou kunnen veroorzaken. Als u zwanger kunt worden, moet u gebruik maken van effectieve anticonceptie.

Borstvoeding

Het is niet bekend of diroximelfumaraat of zijn stofwisselingsproducten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uw arts zal u helpen beslissen of u moet stoppen met borstvoeding of moet stoppen met dit middel. Dit betekent dat het voordeel van borstvoeding voor uw kind en het voordeel van de behandeling voor uzelf moeten worden afgewogen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Startdosering

De aanbevolen startdosering is 231 mg (één capsule) tweemaal per dag.

Neem deze startdosering de eerste 7 dagen in en neem daarna de onderhoudsdosis in.

Onderhoudsdosis

De aanbevolen onderhoudsdosis is 462 mg (twee capsules) tweemaal per dag.

Dit middel is bestemd voor oraal gebruik (inname via de mond).

Slik elke capsule heel in met wat water. U mag de capsule niet fijnmaken of kauwen of de inhoud ervan op voedsel strooien, omdat dit een aantal bijwerkingen kan verergeren.

U kunt dit middel innemen met een maaltijd of op een lege maag. Als u bijwerkingen heeft zoals flushing of maagproblemen, kan inname met voedsel deze klachten verminderen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel capsules heeft ingenomen, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts**. Het is mogelijk dat u bijwerkingen ondervindt die lijken op de bijwerkingen die zijn beschreven in rubriek 4 hieronder.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als er nog minstens 4 uur tot uw volgende geplande dosis zit, kunt u de gemiste dosis innemen. Anders slaat u de gemiste dosis over en neemt u uw volgende geplande dosis op het normale tijdstip in.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

PML en lager aantal lymfocyten

De frequentie van PML kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald (niet bekend).

Dit middel kan het aantal lymfocyten (een soort witte bloedcel) verlagen. Als u een verminderd aantal witte bloedcellen heeft, kunt u een grotere kans op infectie hebben, waaronder het risico op een zeldzame herseninfectie genaamd progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). PML kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden. Gevallen van PML kwamen voor na 1 tot 5 jaar behandeling met het verwante geneesmiddel dimethylfumaraat. Daarom moet uw arts uw witte bloedcellen blijven controleren tijdens uw behandeling en moet u letten op mogelijke verschijnselen van PML, zoals hieronder beschreven. Het risico op PML kan hoger zijn als u eerder een geneesmiddel heeft gebruikt dat het afweersysteem van uw lichaam onderdrukt.

De verschijnselen van PML kunnen op die van een MS-relaps lijken. Verschijnselen kunnen omvatten: nieuwe of verergerende zwakte aan één zijde van het lichaam, onhandigheid, veranderingen in uw gezichtsvermogen, denkvermogen of geheugen, verwardheid of veranderingen in persoonlijkheid of problemen met spraak en communiceren die langer dan een paar dagen duren.

Daarom is het zeer belangrijk dat u, als u denkt dat uw MS verslechtert of als u nieuwe verschijnselen opvalt gedurende de behandeling met dit middel, zo snel mogelijk contact opneemt met uw arts. Overleg ook met uw partner of zorgverleners en vertel hen over uw behandeling. Er kunnen zich verschijnselen ontwikkelen die u zelf niet opmerkt.

→ Bel onmiddellijk uw arts als u een of meer van deze verschijnselen krijgt

Ernstige allergische reacties

De frequentie van ernstige allergische reacties kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald (niet bekend).

Flushing is een zeer vaak voorkomende bijwerking. Als rood worden echter gepaard gaat met een rode huiduitslag of netelroos (galbulten) en u daarbij ook nog een van de volgende verschijnselen krijgt:

- opzwellen van het gezicht, de lippen, mond of tong (*angio-oedeem*)
- fluitende ademhaling, moeite met ademen of kortademigheid (*dyspneu, hypoxie*)
- duizeligheid of bewustzijnsverlies (*hypotensie*)

kan het om een ernstige allergische reactie (*anafylaxie*) gaan.

→ **Stop met het gebruik van dit middel en bel onmiddellijk een arts**

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- rood worden van het gezicht of een warm, heet, brandend gevoel of jeuk van het lichaam (*flushing*)
- stoelgang met dunne ontlasting (*diarree*)
- misselijkheid
- maagpijn of maagkrampen

Bijwerkingen die in bloed- of urineonderzoeken te zien kunnen zijn

- stoffen die ketonen worden genoemd, die van nature in het lichaam worden aangemaakt, worden zeer vaak aangetroffen in urineonderzoek tijdens het gebruik van dit middel
- laag aantal witte bloedcellen (*lymfopenie, leukopenie*) in het bloed. Een vermindering van het aantal witte bloedcellen kan betekenen dat uw lichaam minder goed in staat is om een infectie te bestrijden. Als u een ernstige infectie heeft (zoals longontsteking), moet u dit onmiddellijk met uw arts bespreken

Praat met uw arts over manieren om met deze bijwerkingen om te gaan. Uw arts kan uw dosis verlagen. Verlaag uw dosis echter alleen als uw arts u dat heeft gezegd.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- ontsteking van de bekleding van de darmen (*gastro-enteritis*)
- overgeven
- het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed (*indigestie, dyspepsie*)
- ontsteking van de bekleding van de maag (*gastritis*)
- problemen met het spijsverteringsstelsel (*maag-darmaandoening*)
- brandend gevoel
- opvlieger, zich warm voelen
- jeukende huid (*pruritus*)
- huiduitslag
- roze of rode vlekken op de huid (*erytheem*)
- haaruitval (*alopecia*)

Bijwerkingen die in bloed- of urineonderzoeken te zien kunnen zijn

- eiwit (*albumine*) in de urine (*proteinurie*)
- stijging van leverenzymgehalten (*ALAT, ASAT*) in het bloed

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- allergische reacties (*overgevoeligheid*)
- daling van het aantal bloedplaatjes

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- leverletsel door geneesmiddel en stijging van leverenzymgehalten gemeten in bloedonderzoek (*ALAT of ASAT in combinatie met bilirubine*)
- gordelroos (*herpes zoster*) met verschijnselen zoals blaasjes, een brandende, jeukende of pijnlijke huid, meestal aan één kant van het bovenlichaam of het gezicht, en andere verschijnselen zoals koorts en zwakte in de vroege fases van infectie, gevolgd door gevoelloosheid, jeuk of rode vlekken met ernstige pijn
- loopneus (*rinorroe*)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na "EXP".

Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is diroximelfumaraat.

Elke capsule bevat 231 mg diroximelfumaraat.

De andere stoffen in dit middel zijn: inhoud van de capsule: methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1) type A, crospovidon type A, microkristallijne cellulose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, triethylcitraat, talk, magnesiumstearaat; omhulsel van de capsule: hypromellose, titaniumdioxide (E171), kaliumchloride, carrageen; bedrukking op de capsule: zwart ijzeroxide (E172), schellak, kaliumhydroxide.

Hoe ziet Vumerity eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vumerity 231 mg maagsapresistente capsules, hard zijn wit met opdruk 'DRF 231 mg' in zwarte inkt. Vumerity is beschikbaar in verpakkingen met 120 of 360 (3x120) capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

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

France

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.