

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vumerity 231 mg enterokapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde enterokapsel inneholder 231 mg diroksimelfumarat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard

Hvit kapsel, størrelse 0 (lengde ca. 18 mm), merket med «DRF 231 mg» med svart blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Vumerity er indisert til behandling av voksne pasienter med relapsende-remitterende (atakkvis) multipel sklerose (se pkt. 5.1 for viktig informasjon om populasjonene der effekt har blitt fastslått).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør igangsettes under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av multipel sklerose.

Dosering

Startdosen er 231 mg to ganger daglig. Etter 7 dager skal dosen økes til den anbefalte vedlikeholdsdosen på 462 mg to ganger daglig (se pkt. 4.4).

En midlertidig dosereduksjon til 231 mg to ganger daglig kan redusere forekomsten av flushing og gastrointestinale bivirkninger. Innen 1 måned bør den anbefalte dosen på 462 mg to ganger daglig gjenopptas.

Hvis en pasient glemmer en dose, skal det ikke tas en dobbel dose. Pasienten kan ta den glemte dosen kun dersom det blir 4 timer mellom dosene. Ellers skal pasienten vente til neste planlagte dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ut fra data fra ikke-kontrollerte studier ser det ut til at sikkerhetsprofilen til diroksimelfumarat hos pasienter ≥ 55 år er sammenlignbar med den hos pasienter < 55 år. I kliniske studier med diroksimelfumarat var det begrenset eksponering hos pasienter i alderen 65 år og eldre, og det var ikke inkludert et tilstrekkelig antall pasienter i alderen 65 år og eldre til å kunne fastslå om de responderer annerledes enn yngre pasienter (se pkt. 5.2). Ut fra virkningsmekanismen til virkestoffet er det ingen teoretiske grunner til å justere dosen hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Sikkerhet ved langvarig bruk av diroksimelfumarat er ikke undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Diroksimelfumarat er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Vumerity hos barn og ungdom i alderen ≥ 10 til < 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det er ikke relevant å bruke Vumerity hos barn i alderen < 10 år ved indikasjonen relapserende-remitterende multippel sklerose.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Vumerity skal svelges hel og intakt. Kapslene skal ikke knuses eller tygges, og innholdet skal ikke strøs på mat, fordi enterodrasjeringen på kapslene forhindrer irritasjon i tarmen.

Vumerity kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). For pasienter som opplever flushing eller gastrointestinale bivirkninger, kan inntak sammen med mat øke tolerabiliteten (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre fumarsyreestere (se pkt. 4.5).

Mistenkt eller bekreftet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Diroksimelfumarat og dimetylfumarat blir metabolisert til monometylfumarat ved oral administrering (se pkt. 5.2). Risiko forbundet med diroksimelfumarat er forventet å ligne den som er rapportert for dimetylfumarat, selv om ikke alle risikoene som er angitt nedenfor er observert spesielt for diroksimelfumarat.

Blod-/laboratorieundersøkelser

Endringer i laboratorietester for nyrefunksjon er sett i kliniske studier hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat (se pkt. 4.8). Den kliniske betydningen av disse endringene er ukjent. Vurdering av nyrefunksjonen (f.eks. kreatinin, blodureanitrogen og urinalyse) anbefales før oppstart av behandling med Vumerity, etter 3 og 6 måneders behandling, deretter hver 6.–12. måned og når det er klinisk indisert.

Legemiddelindusert leverskade, inkludert økning i leverenzymene ($\geq 3 \times$ øvre grense for normalområdet (ULN)) og forhøyet nivå av totalt bilirubin ($\geq 2 \times$ ULN) kan oppstå som følge av behandling med dimetylfumarat. Dette kan oppstå umiddelbart, eller etter flere uker eller mer. Opphør av bivirkningene er observert etter seponering av behandlingen. Vurdering av nivået av serumaminotransferaser (f.eks. alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT)) og totalt bilirubin anbefales før oppstart av behandling samt under behandling når det er klinisk indisert.

Pasienter som behandles med diroksimelfumarat kan utvikle lymfopeni (se pkt. 4.8). Før oppstart av behandling skal det utføres en ny fullstendig blodcelletelling, inkludert lymfocytter. Hvis lymfocytallet ligger under normalområdet, bør en grundig vurdering av mulige årsaker fullføres før oppstart av behandlingen. Vumerity er ikke undersøkt hos pasienter som allerede har lave lymfocytall, og forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene. Behandling bør ikke startes opp hos pasienter med alvorlig lymfopeni (lymfocytall $< 0,5 \times 10^9$ /liter).

Etter behandlingsstart skal en fullstendig blodcelletelling, inkludert lymfocytter, utføres hver 3. måned.

På grunn av økt risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) anbefales økt årvåkenhet hos pasienter med lymfopeni. Dette kan gjøres på følgende måte:

- Behandlingen bør seponeres hos pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni (lymfocytall $< 0,5 \times 10^9$ /liter) som varer i mer enn 6 måneder.
- Hos pasienter som har vedvarende moderat reduksjon i absolutt lymfocytall i området $\geq 0,5 \times 10^9$ /liter til $< 0,8 \times 10^9$ /liter i mer enn 6 måneder, bør nytte/risiko-forholdet ved behandlingen vurderes på nytt.
- Hos pasienter med lymfocytall under nedre grense for normalområdet, definert av referanseområdet ved det lokale laboratoriet, anbefales regelmessig kontroll av absolutt lymfocytall. Ytterligere faktorer som kan øke den enkeltes risiko for PML bør vurderes (se avsnittet om PML nedenfor).

Lymfocytallet bør følges opp til dette er gjenopprettet (se pkt. 5.1). Etter gjenoppretting av lymfocytallet og ved mangel på andre behandlingsalternativer, bør avgjørelsen om hvorvidt behandling med Vumerity skal startes på nytt eller ikke etter seponering, være basert på klinisk vurdering.

Magnetisk resonans (MR)-undersøkelse

Før oppstart av behandling bør det foreligge en MR-undersøkelse fra baseline (vanligvis ikke eldre enn 3 måneder) som skal brukes som referanse. Behovet for ytterligere MR-skanning bør vurderes i henhold til nasjonale og lokale anbefalinger. MR-undersøkelser kan betraktes som en del av økt årvåkenhet hos pasienter som anses å ha økt risiko for PML. Ved klinisk mistanke om PML, bør MR utføres umiddelbart til diagnoseformål.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er rapportert hos pasienter som behandles med dimetylfumarat (se pkt. 4.8). PML er en opportunistisk infeksjon forårsaket av John Cunningham-virus (JCV), som kan være dødelig eller føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne.

Det har forekommet tilfeller av PML ved bruk av dimetylfumarat og andre legemidler som inneholder fumarater ved lymfopeni (lymfocytall under nedre grense for normalområdet (LLN)). Langvarig moderat til alvorlig lymfopeni ser ut til å øke risikoen for PML ved bruk av dimetylfumarat, men risikoen kan ikke utelukkes hos pasienter med mild lymfopeni.

Ytterligere faktorer som kan bidra til økt risiko for PML ved lymfopeni, er:

- varighet av Vumerity-behandlingen. Tilfeller av PML har forekommet etter ca. 1–5 års behandling med dimetylfumarat, selv om den nøyaktige sammenhengen med behandlingens varighet ikke er kjent.
- kraftig reduksjon i antall CD4-positive og spesielt CD8-positive T-celler, som er viktige for immunforsvaret (se pkt. 4.8) og
- tidlige immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling (se nedenfor).

Leger bør vurdere om pasientenes symptomer indikerer neurologisk dysfunksjon, og i så fall om disse symptomene er typiske for MS eller forenlige med PML.

Ved første tegn eller symptomer som tyder på PML skal behandling med Vumerity avbrytes, og egnede diagnostiske undersøkelser utføres, inkludert bestemmelse av JCV-DNA i cerebrospinalvæske ved hjelp av kvantitativ polymerasekjedereaksjon (PCR). Symptomene på PML kan ligne et MS-anfall. Typiske symptomer som er forbundet med PML er varierte, de utvikles i løpet av dager til uker og omfatter tiltagende svekkelse i én side av kroppen eller klossete arm- og beinbevegelser, synsforstyrrelser og endringer i tanker, hukommelse og orienteringsevne, noe som medfører forvirring og personlighetsforandringer. Leger bør være spesielt oppmerksom på symptomer som tyder på PML som pasienten selv kanskje ikke legger merke til. Pasienten bør også rådes til å informere sin partner eller sine omsorgspersoner om behandlingen, fordi de kan legge merke til symptomer som pasienten selv ikke er klar over.

PML kan kun forekomme ved en JCV-infeksjon. Det er ikke undersøkt om lymfopeni påvirker nøyaktigheten av anti-JCV antistofftesting i serum hos pasienter som behandles med dimetylfumarat eller Vumerity, og dette bør tas i betraktning. Det bør også legges merke til at en negativ anti-JCV antistofftest (ved normale lymfocytall) ikke utelukker muligheten for senere JCV-infeksjon.

Hvis en pasient utvikler PML, må Vumerity seponeres permanent.

Tidligere immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling

Det er ikke utført studier for å evaluere effekten og sikkerheten av diroksimelfumarat når pasienter bytter fra annen sykdomsmodifiserende behandling. Tidligere immunsuppressiv behandling kan bidra til utvikling av PML.

Tilfeller av PML har forekommet hos pasienter som tidligere er behandlet med natalizumab. Risiko for PML er fastslått ved behandling med natalizumab. Leger bør være klar over at tilfeller av PML som oppstår etter nylig seponering av natalizumab kanskje ikke er forbundet med lymfopeni.

I tillegg forekom de fleste bekreftede PML-tilfellene ved bruk av dimetylfumarat hos pasienter som tidligere hadde fått immunmodulerende behandling.

Når pasienter bytter fra annen sykdomsmodifiserende behandling til Vumerity, bør halveringstiden og virkningsmekanismen til den andre behandlingen tas i betraktning for å unngå en additiv immuneffekt og samtidig redusere risikoen for å reaktivere MS. En fullstendig blodcelletelling anbefales før oppstart av behandling og regelmessig under behandlingen (se Blod-/laboratorieundersøkelser ovenfor).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet ved langvarig bruk av diroksimelfumarat er ikke undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det bør derfor utvises forsiktighet når behandling av disse pasientene vurderes (se pkt. 4.2 og 5.2).

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Diroksimelfumarat er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det bør derfor utvises forsiktighet når behandling av disse pasientene vurderes (se pkt. 4.2 og 5.2).

Alvorlig aktiv gastrointestinal sykdom

Diroksimelfumarat er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig aktiv gastrointestinal sykdom. Det bør derfor utvises forsiktighet når behandling av disse pasientene vurderes.

Flushing

I sentrale kliniske studier av dimetylfumarat opplevde 3 av totalt 2560 pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat alvorlige flushingsymptomer som sannsynligvis var overfølsomhets- eller

anafylaktoide reaksjoner. Disse bivirkningene var ikke livstruende, men førte til sykehusinnleggelse. Ved alvorlige flushingreaksjoner ved bruk av Vumerity bør forskrivere og pasienter være oppmerksom på denne muligheten (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8).

Data fra studier med friske, frivillige forsøkspersoner indikerer at flushing i forbindelse med bruk av dimetylfumarat sannsynligvis er prostaglandinmediert. En kort behandlingskur med 75 mg acetylsalisylsyre uten enterodrasjering kan være gunstig hos pasienter som rammes av uakseptabel flushing (se pkt. 4.5). I to studier med friske, frivillige forsøkspersoner ble forekomsten og alvorlighetsgraden av flushing i behandlingsperioden redusert.

Anafylaktiske reaksjoner

Tilfeller av anafylaksi/anafylaktoid reaksjon er rapportert ved bruk av diroksimelfumarat etter markedsføring. Symptomer kan omfatte dyspné, hypoksi, hypotensjon, angioødem, utslett og urticaria. Mekanismen ved dimetylfumaratindusert anafylaksi er ukjent. Disse reaksjonene oppstår vanligvis etter første dose, men kan også oppstå når som helst under behandlingen, og kan være alvorlige og livstruende. Pasienter skal instrueres om å seponere Vumerity og oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de får tegn eller symptomer på anafylaksi. Behandlingen bør ikke startes opp igjen (se pkt. 4.8).

Infeksjoner

I de placebokontrollerte fase 3-studiene med dimetylfumarat var insidensen av infeksjoner (60 % versus 58 %) og alvorlige infeksjoner (2 % versus 2 %) omtrent den samme hos pasienter som ble behandlet med henholdsvis dimetylfumarat og placebo.

Diroksimelfumarat har immunmodulerende egenskaper (se pkt. 5.1).

Pasienter som får Vumerity bør instrueres om å rapportere symptomer på infeksjoner til lege. Hvis en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, bør seponering av behandlingen vurderes, og nytte og risiko bør revurderes før behandlingen gjenopptas. Pasienter med alvorlige infeksjoner bør ikke starte behandling før infeksjonen(e) er borte.

Det var ingen økt insidens av alvorlige infeksjoner hos pasienter behandlet med dimetylfumarat med lymfocytall $< 0,8 \times 10^9$ /liter eller $< 0,5 \times 10^9$ /liter. Dersom behandlingen med Vumerity fortsettes ved moderat til alvorlig langvarig lymfopeni, kan risikoen for en opportunistisk infeksjon, inkludert PML, ikke utelukkes (se avsnittet om PML nedenfor).

Herpes zoster-infeksjoner

Tilfeller av herpes zoster har forekommet ved bruk av diroksimelfumarat og dimetylfumarat. De fleste tilfellene ved bruk av dimetylfumarat var ikke alvorlige. Det er imidlertid rapportert alvorlige tilfeller, inkludert disseminert herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, neurologisk herpes zoster-infeksjon, herpes zoster meningoencefalitt og herpes zoster meningomyelitt. Disse hendelsene kan oppstå når som helst under behandlingen. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på herpes zoster, spesielt når det rapporteres samtidig lymfopeni. Hvis herpes zoster forekommer, skal det gis egnet behandling mot herpes zoster. Opphold i behandlingen bør vurderes hos pasienter med alvorlige infeksjoner, inntil infeksjonen er borte (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandling

Behandling bør startes gradvis for å redusere forekomsten av flushing og gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.2).

Fanconis syndrom

Det er rapportert tilfeller av Fanconis syndrom for et legemiddel som inneholder dimetylfumarat i kombinasjon med andre fumarsyreestere. Tidlig diagnostisering av Fanconis syndrom og seponering

av behandling med Vumerity er viktig for å forhindre at det oppstår nedsatt nyrefunksjon og osteomalasi, da syndromet vanligvis er reversibelt. De viktigste tegnene er proteinuri, glukosuri (med normalt blodsukkernivå), hyperaminoasyreuri og fosfaturi (muligens samtidig med hypofosfatemi). Progresjon kan innebære symptomer som polyuri, polydipsi og proksimal muskelsvakhet. I sjeldne tilfeller kan det oppstå hypofosfatemisk osteomalasi med ikke-lokaliserte skjelettsmerter, økt alkalisk fosfatase i serum og stressfrakturer. Det er viktig å merke seg at Fanconis syndrom kan forekomme uten økte kreatininnivåer eller lav glomerulær filtreringshastighet. Ved uklare symptomer bør Fanconis syndrom overveies og hensiktsmessige undersøkelser utføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av andre fumarsyreestere (topisk eller systemisk) bør unngås under behandling.

Vumerity bør ikke administreres samtidig med dimetylfumarat.

Potensiell risiko for interaksjoner ble ikke funnet i inhiberingsstudier av transportører *in vitro* og/eller *in vivo*, i CYP-inhiberings- og induksjonsstudier *in vitro* eller i studier av proteinbinding av diroksimelfumarat og dens hovedmetabolitter, den aktive metabolitten monometylfumarat (MMF) og inaktive metabolitten 2-hydroksyetylsuksinimid (HES).

Selv om dette ikke er undersøkt for diroksimelfumarat, viste CYP-induksjonsstudier *in vitro* ingen interaksjon mellom dimetylfumarat og orale antikonsepsjonsmidler. I en studie *in vivo* med samtidig administrering av dimetylfumarat og et kombinert oralt antikonsepsjonsmiddel (norgestimat og etinyløstradiol) ble det ikke vist relevante endringer i eksponering for det orale antikonsepsjonsmidlet. Det er ikke utført interaksjonsstudier med orale antikonsepsjonsmidler som inneholder andre progestogener, men det forventes ikke at diroksimelfumarat har effekt på eksponeringen for disse.

Diroksimelfumarat er ikke undersøkt i kombinasjon med antineoplastisk eller immunsuppressiv behandling, og forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig administrering. I kliniske studier av MS ble samtidig behandling av anfall med en kort kur med intravenøse kortikosteroider ikke forbundet med en klinisk relevant økning i infeksjoner.

Samtidig administrering av ikke-levende vaksiner i henhold til nasjonale vaksinasjonsprogrammer kan vurderes ved behandling med Vumerity. I en klinisk studie med totalt 71 pasienter med relapserende-remitterende multippel sklerose (RRMS), fikk pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig i minst 6 måneder (n = 38) eller ikke-pegylert interferon i minst 3 måneder (n = 33), en sammenlignbar immunrespons (definert som ≥ 2 ganger økning i titer fra før til etter vaksinerings) på tetanustoksoid (recall-antigen) og en konjugert meningokokk C-polysakkaridvaksine (neoantigen). Immunresponsen på ulike serotyper av en ukonjugert 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine (T-celleuavhengig antigen) varierte imidlertid i begge behandlingsgruppene. En positiv immunrespons definert som ≥ 4 ganger økning i antistofftiter på de tre vaksinene, ble oppnådd hos færre pasienter i begge behandlingsgruppene. Små numeriske forskjeller i respons på tetanustoksoid og pneumokokk serotype 3-polysakkarid ble registrert i favør av ikke-pegylert interferon.

Det finnes ingen kliniske data på effekt og sikkerhet av levende, svekkede vaksiner hos pasienter som bruker Vumerity. Levende vaksiner kan gi en økt risiko for klinisk infeksjon og bør ikke gis til pasienter med mindre den potensielle risikoen i unntakstilfeller anses å bli oppveid av risikoen for den enkelte av ikke å vaksinere seg.

Funn fra studier med friske, frivillige forsøkspersoner indikerer at flushing i forbindelse med bruk av dimetylfumarat sannsynligvis er prostaglandinmediert. I to studier med dimetylfumarat hos friske, frivillige forsøkspersoner endret ikke administrering av 325 mg (eller tilsvarende) acetylsalisylsyre uten enterodrasjering 30 minutter før inntak av dimetylfumarat, den farmakokinetiske profilen til dimetylfumarat i løpet av henholdsvis 4 dagers og 4 ukers behandling. Mulig risiko forbundet med behandling med acetylsalisylsyre bør overveies før samtidig administrering av Vumerity til pasienter

med relapserende-remitterende MS. Kontinuerlig langtidsbruk (> 4 uker) av acetylsalisylsyre har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Samtidig behandling med nefrotoksiske legemidler (slik som aminoglykosider, diuretika, ikke-steroid antiinflammatoriske midler eller litium) kan øke potensialet for nyrebivirkninger (f.eks. proteinuri, se pkt. 4.8) hos pasienter som tar Vumerity (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av diroksimelfumarat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Vumerity er ikke anbefalt under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker egnet prevensjon (se pkt. 4.5). Vumerity skal bare brukes under graviditet hvis det er strengt nødvendig, og dersom den potensielle fordelene av behandlingen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om diroksimelfumarat eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Vumerity skal avsluttes.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av Vumerity på fertilitet hos mennesker. Data fra dyrestudier med diroksimelfumarat viste ingen nedsatt fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vumerity har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Ved oral administrering metaboliseres diroksimelfumarat og dimetylfumarat raskt til monometylfumarat før de når systemisk sirkulasjon. Bivirkninger er omtrent de samme når de er metabolisert.

De vanligste bivirkningene for dimetylfumarat var flushing (35 %) og gastrointestinale bivirkninger (dvs. diaré 14 %, kvalme 12 %, abdominale smerter 10 %, smerter i øvre abdomen 10 %). De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat, var flushing (3 %) og gastrointestinale bivirkninger (4 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som ble rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med dimetylfumarat sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i to sentrale, fase 3, placebokontrollerte kliniske studier og etter markedsføring, er vist i tabell 1.

Bivirkningene er angitt ved bruk av MedDRAs foretrukne termer i henhold til MedDRAs organklasser (SOC). Insidensen av bivirkningene nedenfor er angitt i henhold til følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger

MedDRAs organklasser	Bivirkning	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Gastroenteritt	Vanlige
	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) ¹	Ikke kjent
	Herpes zoster ¹	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni ^{1, 2}	Vanlige
	Leukopeni	Vanlige
	Trombocytopeni	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Mindre vanlige
	Anafylaksi	Ikke kjent
	Dyspné	Ikke kjent
	Hypoksi	Ikke kjent
	Hypotensjon	Ikke kjent
	Angioødem	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Svie	Vanlige
Karsykdommer	Flushing ¹	Svært vanlige
	Hetetokter	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Rhinoré	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	Smerter i øvre abdomen	Svært vanlige
	Abdominal smerter	Svært vanlige
	Oppkast	Vanlige
	Dyspepsi	Vanlige
	Gastritt	Vanlige
	Gastrointestinal sykdom	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økt aspartataminotransferase ¹	Vanlige
	Økt alaninaminotransferase ¹	Vanlige
	Legemiddelindusert leverskade	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	Vanlige
	Utslett	Vanlige
	Erytem	Vanlige
	Alopesi	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Varmefølelse	Vanlige
Undersøkelser	Ketoner i urinen	Svært vanlige
	Albumin i urinen påvist	Vanlige
	Redusert antall hvite blodceller	Vanlige

¹ Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» for ytterligere informasjon

² Lymfopeni ble rapportert med frekvensen «svært vanlige» i en åpen, ikke-kontrollert fase 3-studie med diroksimelfumarat.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Flushing

I placebokontrollerte studier med dimetylfumarat økte insidensen av flushing (34 % versus 5 %) og hetetokter (7 % versus 2 %) hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig sammenlignet med placebo. Flushing blir vanligvis beskrevet som rødming eller hetetokter, men kan inkludere andre bivirkninger (f.eks. varme, rødhet, kløe og svie). Flushing begynner vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (hovedsakelig i den første måneden), og hos pasienter som opplever flushing, kan disse bivirkningene forekomme gjentatte ganger under behandlingen med dimetylfumarat. Hos pasienter som opplevde flushing, hadde de fleste flushing av mild eller moderat alvorlighetsgrad. Dimetylfumarat ble seponert på grunn av flushing hos totalt 3 % av pasientene som ble behandlet. Insidensen av alvorlig flushing som kan være karakterisert ved generalisert erytem, utslett og/eller pruritus, ble sett hos < 1 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

I den dobbeltblinde fase 3-studien med diroksimelfumarat (se pkt. 5.1) ble flushing og hetetokter rapportert hos 32,8 % og 1,6 % av pasientene som ble behandlet med diroksimelfumarat og hos 40,6 % og 0,8 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat. Det var ingen alvorlige hendelser med flushing eller seponering på grunn av flushing.

Gastrointestinale

Insidensen av gastrointestinale bivirkninger (f.eks. diaré (14 % versus 10 %), kvalme (12 % versus 9 %), smerter i øvre abdomen (10 % versus 6 %), abdominalsmerter (9 % versus 4 %), oppkast (8 % versus 5 %) og dyspepsi (5 % versus 3 %)) økte hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat sammenlignet med placebo. Gastrointestinale bivirkninger oppstår vanligvis tidlig i behandlingsforløpet (hovedsakelig i den første måneden), og hos pasienter som opplever gastrointestinale bivirkninger, kan disse hendelsene forekomme gjentatte ganger under behandlingen med dimetylfumarat. Hos de fleste av pasientene som opplevde gastrointestinale bivirkninger, var alvorlighetsgraden mild eller moderat. Dimetylfumarat ble seponert på grunn av gastrointestinale bivirkninger hos 4 % av pasientene som ble behandlet. Insidensen av alvorlige gastrointestinale bivirkninger, inkludert gastroenteritt og gastritt, ble sett hos 1 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat (se pkt. 4.4).

Gastrointestinale bivirkninger som ble rapportert i den kliniske studien med diroksimelfumarat og dimetylfumarat er presentert i pkt. 5.1.

Leverfunksjon

Basert på data fra placebokontrollerte studier med dimetylfumarat hadde de fleste pasientene med forhøyede levertransaminaser som var < 3 ganger øvre grense for normalområdet (ULN). Den økte insidensen av forhøyede levertransaminaser hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat sammenlignet med placebo, ble hovedsakelig sett i løpet av de første 6 månedene av behandlingen. Økning i ALAT og ASAT til ≥ 3 ganger ULN ble sett hos henholdsvis 5 % og 2 % av pasientene som ble behandlet med placebo og hos 6 % og 2 % av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat. Seponering på grunn av forhøyede levertransaminaser var < 1 % og var omtrent den samme hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat og hos pasienter som fikk placebo. Økning i transaminaser til ≥ 3 ganger ULN med samtidig økning i totalt bilirubin til > 2 ganger ULN som indikerer legemiddelindusert leverskade, ble ikke rapportert i placebokontrollerte studier, men er rapportert ved bruk av dimetylfumarat etter markedsføring. Dette opphørte ved seponering av behandlingen.

Lymfopeni

I en åpen, ikke-kontrollert fase 3-studie med diroksimelfumarat ble behandlingen seponert hos pasienter med bekreftede lymfocytall $< 0,5 \times 10^9$ /liter som vedvarte ≥ 4 uker.

I placebokontrollerte studier med dimetylfumarat hadde de fleste pasientene ($> 98\%$) normale lymfocytverdier før behandlingen ble innledet. Ved behandling med dimetylfumarat ble gjennomsnittlig lymfocytall redusert i løpet av det første året, med et påfølgende platå. I gjennomsnitt ble antall lymfocytter redusert med ca. 30% av baselineverdien. Gjennomsnittlig og median lymfocytall holdt seg innenfor normalområdet. Lymfocytall på $< 0,5 \times 10^9$ /liter ble observert hos $< 1\%$ av pasientene som ble behandlet med placebo og hos 6% av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat. Et lymfocytall på $< 0,2 \times 10^9$ /liter ble observert hos 1 pasient som ble behandlet med diroksimelfumarat og hos ingen av pasientene som ble behandlet med placebo.

I kliniske studier (både kontrollerte og ikke-kontrollerte) hadde 41% av pasientene som ble behandlet med dimetylfumarat, lymfopeni (i disse studiene definert som $< 0,91 \times 10^9$ /liter). Mild lymfopeni (lymfocytall $\geq 0,8 \times 10^9$ /liter til $< 0,91 \times 10^9$ /liter) ble observert hos 28% av pasientene. Moderat lymfopeni (lymfocytall $\geq 0,5 \times 10^9$ /liter til $< 0,8 \times 10^9$ /liter) som vedvarte i minst seks måneder, ble observert hos 11% av pasientene, og alvorlig lymfopeni (lymfocytall $< 0,5 \times 10^9$ /liter) som vedvarte i minst seks måneder, ble observert hos 2% av pasientene. I gruppen med alvorlig lymfopeni holdt lymfocytallet seg hos de fleste på $< 0,5 \times 10^9$ /liter ved fortsatt behandling.

I en ikke-kontrollert, prospektiv studie etter markedsføring, var i tillegg CD4-positive T-celler moderat (lymfocytall $\geq 0,2 \times 10^9$ /liter til $< 0,4 \times 10^9$ /liter) eller alvorlig ($< 0,2 \times 10^9$ /liter) redusert hos henholdsvis opptil 37% og 6% av pasientene i uke 48 av dimetylfumarat-behandlingen ($n = 185$), mens CD8-positive T-celler var hyppigere redusert, hos opptil 59% av pasienter med lymfocytall $< 0,2 \times 10^9$ /liter og hos 25% av pasienter med lymfocytall $< 0,1 \times 10^9$ /liter.

I kontrollerte og ikke-kontrollerte kliniske studier ble pasienter som fikk seponert behandling med dimetylfumarat med lymfocytall under nedre grense for normalområdet, overvåket til lymfocytallet var gjenopprettet til nedre grense for normalområdet (se pkt. 5.1).

Infeksjoner, inkludert PML og opportunistiske infeksjoner

Tilfeller av infeksjon med JCV som forårsaker PML er rapportert ved bruk av dimetylfumarat (se pkt. 4.4). PML kan være dødelig eller føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne. Én pasient som fikk dimetylfumarat i en av de kliniske utprøvingene, utviklet PML ved langvarig alvorlig lymfopeni (lymfocytall hovedsakelig på $< 0,5 \times 10^9$ /liter i 3,5 år), og dette fikk en dødelig utgang. Etter markedsføring har PML også forekommet ved moderat og mild lymfopeni ($> 0,5 \times 10^9$ /liter til $<$ nedre grense for normalområdet, definert av referanseområdet ved det lokale laboratoriet).

I flere tilfeller av PML der undergrupper av T-celler ble bestemt på tidspunktet for PML-diagnosen, ble det sett at antall CD8-positive T-celler var redusert til $< 0,1 \times 10^9$ /liter, mens reduksjonen i antall CD4-positive T-celler varierte (i området $< 0,05$ til $0,5 \times 10^9$ /liter) og korrelerte mer med den totale alvorlighetsgraden av lymfopeni ($< 0,5 \times 10^9$ /liter til $<$ nedre grense for normalområdet). Forholdet CD4-positive/CD8-positive var derfor økt hos disse pasientene.

Langvarig moderat til alvorlig lymfopeni ser ut til å øke risikoen for PML ved bruk av dimetylfumarat og diroksimelfumarat, men PML forekom også hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat ved mild lymfopeni. I tillegg oppsto de fleste PML-tilfellene etter markedsføring hos pasienter > 50 år.

Herpes zoster-infeksjoner er rapportert ved bruk av dimetylfumarat. I den langvarige forlengelsesstudien der 1736 pasienter med MS ble behandlet med dimetylfumarat, opplevde 5% av pasientene ett eller flere tilfeller av herpes zoster, hvorav de fleste var av mild til moderat alvorlighetsgrad. De fleste pasientene, inkludert de som fikk alvorlig herpes zoster-infeksjon, hadde lymfocytall over nedre grense for normalområdet. Hos de fleste pasientene som hadde lymfocytall under nedre grense for normalområdet, ble lymfopeni klassifisert som moderat eller alvorlig. Etter

markedsføring var de fleste tilfellene av herpes zoster-infeksjoner ikke alvorlige og gikk over med behandling. Det er begrenset mengde tilgjengelige data på absolutt lymfocytall hos pasienter med herpes zoster-infeksjon etter markedsføring. I tilfeller der det ble rapportert, hadde de fleste pasienter imidlertid moderat ($\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ til $< 0,8 \times 10^9/\text{liter}$) eller alvorlig ($< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ til $0,2 \times 10^9/\text{liter}$) lymfopeni (se pkt. 4.4).

Laboratorieavvik

I placebokontrollerte studier av dimetylfumarat var måling av ketoner i urin (1+ eller over) høyere hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat (45 %) sammenlignet med placebo (10 %). Ingen uønskede kliniske konsekvenser ble observert i kliniske studier.

Nivået av 1,25-dihydroksyvitamin D avtok hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat sammenlignet med placebo (median prosentvis nedgang fra baseline etter 2 år på henholdsvis 25 % og 15 %), og nivået av paratyreoideahormon (PTH) økte hos pasienter behandlet med dimetylfumarat sammenlignet med placebo (median prosentvis økning fra baseline etter 2 år på henholdsvis 29 % og 15 %). Gjennomsnittsverdier for begge parametrene holdt seg innenfor normalområdet.

En forbigående økning i gjennomsnittlig eosinofiltall ble sett i løpet av de første 2 månedene med dimetylfumaratbehandling.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet av Vumerity hos pediatriske pasienter har ennå ikke blitt fastslått.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomene som ble beskrevet i rapporterte tilfeller av overdosering, var i samsvar med den kjente bivirkningsprofilen for preparatet. Det finnes ingen kjent terapeutisk intervensjon som øker eliminasjonen av diroksimelfumarat, og det finnes heller ikke noe kjent antidot. Ved overdosering anbefales oppstart av symptomatisk, støttende behandling som klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, andre immunsuppressiver. ATC-kode: L04AX09

Virkningsmekanisme

Mekanismen bak de terapeutiske effektene av diroksimelfumarat ved MS er ikke fullstendig klarlagt. Diroksimelfumarat virker via den viktigste aktive metabolitten, monometylfumarat. Prekliniske studier indikerer at farmakodynamisk effekt av monometylfumarat ser ut til å være mediert, iallfall delvis, gjennom aktivering av den nukleærfaktor (erytroidavledet 2)-lignende 2 (Nrf2) transkripsjonsveien. Det er vist at dimetylfumarat oppregulerer Nrf2-avhengige antioksidantgener hos pasienter.

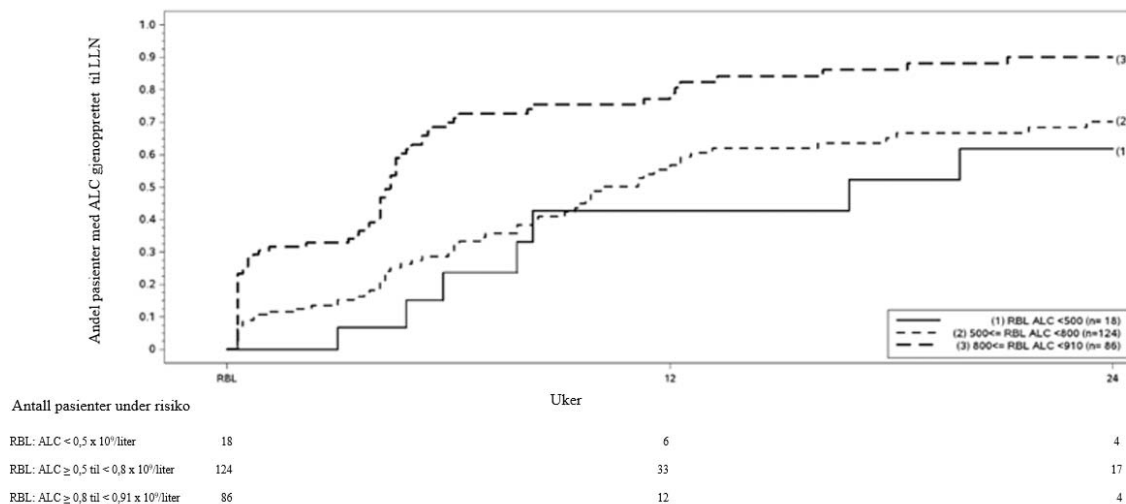
Farmakodynamiske effekter

Effekter på immunsystemet

I kliniske studier viste dimetylfumarat antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaper. Dimetylfumarat og monometylfumarat (den aktive metabolitten til diroksimelfumarat og dimetylfumarat) forårsaker en betydelig redusert immuncelleaktivering og påfølgende frigjøring av proinflammatoriske cytokiner som respons på inflammatoriske stimuli og påvirker i tillegg lymfocyttenfotyper via en nedregulering av proinflammatoriske cytokinprofiler (T_H1 , T_H17), og i retning av antiinflammatorisk produksjon (T_H2). Ved behandling med dimetylfumarat i fase 3-studiene hos MS-pasienter (DEFINE, CONFIRM og ENDORSE) ble lymfocyttall redusert med gjennomsnittlig ca. 30 % av baselineverdien det første året, med et påfølgende platå. I disse studiene ble pasienter som fikk seponert behandling med dimetylfumarat med lymfocyttall under nedre grense for normalområdet ($0,91 \times 10^9$ /liter) overvåket til lymfocyttallet var gjenopprettet til nedre grense for normalområdet.

Figur 1 viser andelen av pasienter som er anslått å nå nedre grense for normalområdet basert på Kaplan-Meier-metoden, unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni. Baseline for gjenoppretting ble definert som siste absolutt lymfocyttall (ALC) under behandling før seponering av dimetylfumarat. Anslått andel av pasienter med gjenoppretting til nedre grense for normalområdet (absolutt lymfocyttall $\geq 0,9 \times 10^9$ /liter) i uke 12 og uke 24, som hadde mild, moderat eller alvorlig lymfopeni ved baseline for gjenoppretting, er presentert i tabell 2, tabell 3 og tabell 4 med 95 % punktvisse konfidensintervaller. Standardfeilen for Kaplan-Meier-estimatoren for overlevelsesfunksjonen er beregnet ved bruk av Greenwoods formel.

Figur 1: Kaplan-Meier-metode; andel av pasienter med gjenoppretting til nedre grense for normalområdet (LLN) $\geq 0,91 \times 10^9$ /liter, fra baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL)



Tabell 2: Kaplan-Meier-metode; andel av pasienter som er anslått å nå nedre grense for normalområdet, med mild lymfopeni ved baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL), unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni

Antall pasienter under risiko, pasienter med mild lymfopeni ^a	Baseline N = 86	Uke 12 N = 12	Uke 24 N = 4
Andel som når nedre grense for normalområdet (95 % KI)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Pasienter med absolutt lymfocytall < 0,91 og $\geq 0,8 \times 10^9$ /liter ved RBL, unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni.

Tabell 3: Kaplan-Meier-metode; andel av pasienter som er anslått å nå nedre grense for normalområdet, med moderat lymfopeni ved baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL), unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni

Antall pasienter under risiko, pasienter med moderat lymfopeni ^a	Baseline N = 124	Uke 12 N = 33	Uke 24 N = 17
Andel som når nedre grense for normalområdet (95 % KI)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Pasienter med absolutt lymfocytall < 0,8 og $\geq 0,5 \times 10^9$ /liter ved RBL, unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni.

Tabell 4: Kaplan-Meier-metode; andel av pasienter som er anslått å nå nedre grense for normalområdet, med alvorlig lymfopeni ved baseline for gjenoppretting (recovery baseline, RBL), unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni

Antall pasienter under risiko, pasienter med alvorlig lymfopeni ^a	Baseline N = 18	Uke 12 N = 6	Uke 24 N = 4
Andel som når nedre grense for normalområdet (95 % KI)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Pasienter med absolutt lymfocytall < $0,5 \times 10^9$ /liter ved RBL, unntatt pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni.

Klinisk effekt og sikkerhet

Ved oral administrering blir diroksimelfumarat og dimetylfumarat raskt metabolisert av esteraser til samme aktive metabolitt, monometylfumarat, før de når systemisk sirkulasjon. Ved analyse av monometylfumarateksponering er det vist at farmakokinetikken for diroksimelfumarat og dimetylfumarat er sammenlignbar (se pkt. 5.2), og effektprofilen er derfor forventet å være omtrent lik.

Kliniske studier med dimetylfumarat

To 2-årige, randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studier av pasienter med RRMS ble utført (DEFINE med 1234 pasienter og CONFIRM med 1417 pasienter). Pasienter med progredierende former for MS ble ikke inkludert i disse studiene.

Effekt (se tabell nedenfor) og sikkerhet ble vist hos pasienter med en score på Expanded Disability Status Scale (EDSS) i området 0–5, som hadde opplevd minst ett anfall i løpet av året før randomisering, eller som hadde et MR-bilde (MRI) av hjernen fra de siste 6 ukene før randomisering som viste minst én gadoliniumforsterkende (Gd+) lesjon. Studien CONFIRM hadde et utprøver-blindet (dvs. studiebehandlingen var blindet for studielege/utprøver som vurderte responsen) sammenligningspreparat med glatiramacetat.

I studien DEFINE hadde pasientene følgende medianverdier for karakteristika ved baseline: alder 39 år, sykdomsvarighet 7,0 år, EDSS-score 2,0. I tillegg hadde 16 % av pasientene en EDSS-score på

> 3,5, 28 % hadde ≥ 2 anfall i det foregående året, og 42 % hadde tidligere fått andre godkjente MS-behandlinger. I MR-kohorten hadde 36 % av pasientene som ble med i studien, Gd+-lesjoner ved baseline (gjennomsnittlig antall Gd+-lesjoner 1,4).

I CONFIRM hadde pasientene følgende medianverdier for karakteristika ved baseline: alder 37 år, sykdomsvarighet 6,0 år, EDSS-score 2,5. I tillegg hadde 17 % av pasientene en EDSS-score på > 3,5, 32 % hadde ≥ 2 anfall i det foregående året og 30 % hadde tidligere fått andre godkjente MS-behandlinger. I MR-kohorten hadde 45 % av pasientene som ble med i studien, Gd+-lesjoner ved baseline (gjennomsnittlig antall Gd+-lesjoner 2,4).

Sammenlignet med placebo hadde pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat en klinisk relevant og statistisk signifikant reduksjon i andelen av pasienter som fikk anfall etter 2 år (det primære endepunktet i studien DEFINE) og årlig anfallshyppighet (ARR) etter 2 år (det primære endepunktet i studien CONFIRM).

Den årlige anfallshyppigheten for glatirameracetat og placebo var henholdsvis 0,286 og 0,401 i studien CONFIRM, noe som tilsvarer en reduksjon på 29 % ($p = 0,013$).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig	Placebo	Dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig	Glatiramer- acetat
Kliniske endepunkter^a					
Antall pasienter	408	410	363	359	350
Årlig anfallshyppighet	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Relativ risiko (95 % KI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Andel med anfall	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Hasardratio (95 % KI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Andel med bekreftet 12- ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Hasardratio (95 % KI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Andel med bekreftet 24- ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Hasardratio (95 % KI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
MR-endepunkter^b					
Antall pasienter	165	152	144	147	161
Gj.snittlig (median) antall nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner i løpet av 2 år	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Lesjoner, gj.snittlig forhold (95 % KI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Gj.snittlig (median) antall Gd-lesjoner etter 2 år	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds ratio (95 % KI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Gj.snittlig (median) antall nye T1 hypointense lesjoner i løpet av 2 år	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig	Placebo	Dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig	Glatiramer- acetat
Lesjoner, gj.snittlig forhold (95 % KI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^aAlle analyser av kliniske endepunkter var intent-to-treat; ^bMR-analyse brukte MR-kohort

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

I en åpen, ikke-kontrollert 8-årig forlengelsesstudie (ENDORSE) deltok 1736 kvalifiserte RRMS-pasienter fra de sentrale studiene (DEFINE og CONFIRM). Det primære formålet med studien var å vurdere langsiktig sikkerhet for dimetylfumarat hos pasienter med RRMS. Av de 1736 pasientene ble ca. halvparten (909, 52 %) behandlet i 6 år eller lengre. 501 pasienter ble kontinuerlig behandlet med dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig i alle 3 studiene, og 249 pasienter som tidligere ble behandlet med placebo i studiene DEFINE og CONFIRM, fikk 240 mg to ganger daglig i studien ENDORSE. Pasienter som kontinuerlig fikk behandling to ganger daglig, ble behandlet i inntil 12 år.

I studien ENDORSE fikk mer enn halvparten av alle pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig, ikke anfall. For pasienter som fikk kontinuerlig behandling to ganger daglig i alle 3 studiene, var justert årlig anfallshyppighet 0,187 (95 % KI: 0,156, 0,224) i studiene DEFINE og CONFIRM og 0,141 (95 % KI: 0,119, 0,167) i studien ENDORSE. For pasienter som tidligere var behandlet med placebo, ble justert årlig anfallshyppighet redusert fra 0,330 (95 % KI: 0,266, 0,408) i studiene DEFINE og CONFIRM til 0,149 (95 % KI: 0,116, 0,190) i studien ENDORSE.

I studien ENDORSE hadde de fleste pasientene (> 75 %) ikke bekreftet progresjon av funksjonsnedsettelse (målt som 6-måneders vedvarende progresjon av funksjonsnedsettelse). Sammenslåtte resultater fra de tre studiene viste at pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat hadde konsistente og lave nivåer av bekreftet progresjon av funksjonsnedsettelse med en lett økning i gjennomsnittlig EDSS-score gjennom ENDORSE. MR-vurderinger (inntil år 6, inkludert 752 pasienter som tidligere hadde vært inkludert i MR-kohorten i studiene DEFINE and CONFIRM) viste at de fleste pasientene (ca. 90 %) ikke hadde gadoliniumforsterkende lesjoner. I de 6 årene var det årlige justerte gjennomsnittlige antallet nye eller nylig forstørrede T2- og nye T1-lesjoner fortsatt lavt.

Effekt hos pasienter med høy sykdomsaktivitet:

I studiene DEFINE og CONFIRM ble effekt av konsekvent behandling av anfall i en undergruppe av pasienter med høy sykdomsaktivitet observert, mens effekten på tid til 3 måneders vedvarende progresjon av funksjonsnedsettelse ikke ble fastslått. På grunn av utformingen av studiene, ble høy sykdomsaktivitet definert som følger:

- Pasienter som hadde 2 eller flere anfall i løpet av ett år, og med én eller flere gadoliniumforsterkende lesjoner påvist ved MR av hjernen (n = 42 i DEFINE, n = 51 i CONFIRM), eller
- Pasienter som ikke responderte på en fullstendig og egnet kur (minst ett års behandling) med betainterferon, med minst ett anfall i det foregående året mens de fikk behandlingen og minst 9 T2-hyperintense lesjoner påvist ved kranial MR, og minst 1 gadoliniumforsterkende lesjon, eller pasienter som hadde uendret eller økt anfallshyppighet i det foregående året, sammenlignet med de 2 foregående årene (n = 177 i DEFINE, n = 141 i CONFIRM).

Kliniske studier med Vumerity

Gastrointestinal tolerabilitet for diroksimelfumarat ble evaluert i en randomisert, multisenter-, fase 3-studie (EVOLVE-MS-2) hos 504 voksne pasienter med RRMS. Studien omfattet en 5-ukers dobbeltblind behandlingsperiode med to behandlingsarmer. Pasientene hadde en 1-ukes titreringsperiode og ble randomisert (1:1) til å få diroksimelfumarat 462 mg to ganger daglig (n = 253) eller dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig (n = 251). Pasientene hadde følgende medianverdier for

karakteristika ved baseline: alder 44 år, sykdomsvarighet 6,0 år, EDSS-score 2,5. I denne studien ble gastrointestinal tolerabilitet undersøkt ved bruk av IGISIS (*Individual GI Symptom and Impact Scale*) som evaluerte forekomst, intensitet, symptomdebut, varighet og funksjonell innvirkning av fem individuelle gastrointestinale symptomer: kvalme, oppkast, smerter i øvre abdomen, smerter i nedre abdomen og diaré.

Samlet sett ble gastrointestinale bivirkninger observert hos 34,8 % av pasienter behandlet med diroksimelfumarat og hos 49,0 % av pasienter behandlet med dimetylfumarat. Seponering av behandling var totalt 1,6 % og 6,0 % for henholdsvis diroksimelfumarat og dimetylfumarat. Seponering forbundet med gastrointestinal tolerabilitet var 0,8 % og 4,8 % for henholdsvis diroksimelfumarat og dimetylfumarat. Gastrointestinale bivirkninger etter oppstart av behandling på ≥ 5 % for henholdsvis diroksimelfumarat og dimetylfumarat, var diaré (15,4 % og 22,3 %), kvalme (14,6 % og 20,7 %), smerter i øvre abdomen (6,7 % og 15,5 %), abdominalsmerter (6,3 % og 9,6 %), smerter i nedre abdomen (5,9 % og 6,8 %) og oppkast (3,6 % og 8,8 %).

Pediatrik populasjon

Effekt av Vumerity hos pediatrike pasienter har ennå ikke blitt fastslått.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Vumerity i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen for behandling av MS (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Diroksimelfumarat administrert peroralt gjennomgår rask presystemisk hydrolyse vha. esteraser og omdannes primært til den aktive metabolitten monometylfumarat, og den viktigste inaktive metabolitten HES. Diroksimelfumarat er ikke målbar i plasma etter peroral administrering. Alle farmakokinetiske analyser knyttet til diroksimelfumarat ble derfor utført ved måling av monometylfumaratkonsentrasjoner i plasma. Farmakokinetiske data ble innhentet fra 10 kliniske studier med friske frivillige, 2 studier med MS-pasienter og populasjonsfarmakokinetiske analyser. Farmakokinetisk vurdering har vist at eksponering for monometylfumarat etter peroral administrering av 462 mg diroksimelfumarat og 240 mg dimetylfumarat hos voksne er bioekvivalente. Diroksimelfumarat er derfor forventet å gi en samlet effekt- og sikkerhetsprofil som tilsvarer den for dimetylfumarat.

Absorpsjon

Median T_{max} for monometylfumarat er 2,5 til 3 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og samlet eksponering (AUC) økte dosen proporsjonalt i doseområdet som ble undersøkt (49 mg – 980 mg). Etter administrering av diroksimelfumarat 462 mg to ganger daglig hos MS-pasienter i EVOLVE-MS-1, var gjennomsnittlig C_{max} for monometylfumarat 2,11 mg/liter. Gjennomsnittlig AUC_{siste} etter morgendosen var 4,15 mg/liter \times time. Gjennomsnittlig daglig AUC ved steady state (AUC_{ss}) for monometylfumarat var beregnet å være 8,32 mg/liter \times time hos MS-pasienter.

Administrering av diroksimelfumarat sammen med et fett- og kaloririkt måltid påvirket ikke AUC for monometylfumarat, men førte til en ca. 44 % reduksjon av C_{max} sammenlignet med fastende tilstand. C_{max} for monometylfumarat gitt sammen med måltider med lavt og middels fettinnhold ble redusert med henholdsvis ca. 12 % og 25 %.

Mat har ikke noen klinisk signifikant effekt på eksponering for monometylfumarat. Vumerity kan derfor tas med eller uten mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d) for monometylfumarat er mellom 72 liter og 83 liter hos friske personer etter administrering av diroksimelfumarat. Binding av monometylfumarat til humane plasmaproteiner var mindre enn 25 % og var ikke konsentrasjonsavhengig.

Biotransformasjon

Hos mennesker metaboliseres diroksimelfumarat i stor grad av esteraser, som er utbredt i mage-tarmkanalen, blod og vev, før det når den systemiske sirkulasjonen. Ved esterasemetabolisme av diroksimelfumarat dannes det i hovedsak både monometylfumarat, den aktive metabolitten, og HES, en inaktiv metabolitt.

Videre metabolisme av monometylfumarat skjer via esteraser, etterfulgt av trikarboksylsyresyklusen (TCA), uten medvirkning fra cytokrom P450 (CYP)-systemet. Fumarsyre, sitronsyre og glukose er endelige metabolitter av monometylfumarat i plasma.

Eliminasjon

Monometylfumarat elimineres hovedsakelig som karbondioksid i ekspirert luft, og kun små mengder gjenfinnes i urin. Terminal halveringstid ($t_{1/2}$) for monometylfumarat er ca. 1 time, og det var ingen akkumulert plasmaeksponering for monometylfumarat ved gjentatt dosering av diroksimelfumarat. I en studie med dimetylfumarat ble ekshalasjon av CO_2 vist å være den viktigste eliminasjonsveien og utgjorde 60 % av dosen. Renal og fekal eliminering er sekundære eliminasjonsveier og utgjør henholdsvis 15,5 % og 0,9 % av dosen.

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

Linearitet

Eksposering for monometylfumarat øker omtrent doseproporsjonalt med enkeltdoser og gjentatte doser i doseområdet som ble undersøkt, 49 mg – 980 mg.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Kroppsvekt er viktigste kovariat, der eksponeringen for monometylfumarat øker med C_{max} og AUC hos deltakere med lav kroppsvekt etter administrering av diroksimelfumarat. Det ble ikke sett noen påvirkning på målene for sikkerhet og effekt som ble evaluert i de kliniske studiene. Dosejustering basert på kroppsvekt er derfor ikke nødvendig.

Kjønn og alder hadde ikke noen statistisk signifikant påvirkning på C_{max} og AUC for diroksimelfumarat. Farmakokinetikken hos pasienter ≥ 65 år er ikke undersøkt.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetisk profil for monometylfumarat etter administrering av diroksimelfumarat er ikke undersøkt. Farmakokinetiske parametre for monometylfumarat etter administrering av diroksimelfumarat er korrelert til kroppsvekt. Det er derfor forventet at samme dose fører til høyere eksponering hos pediatriske pasienter med lavere kroppsvekt sammenlignet med voksne. Den farmakokinetiske profilen for 240 mg dimetylfumarat to ganger daglig ble evaluert i en liten, åpen, ikke-kontrollert studie med pasienter i alderen 13 til 17 år med RRMS (n = 21). Farmakokinetikken for dimetylfumarat hos disse ungdommene var tilsvarende med den som tidligere er sett hos voksne pasienter.

Rase og etnisitet

Rase og etnisitet har ingen effekt på farmakokinetisk profil for monometylfumarat eller HES etter administrering av diroksimelfumarat.

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie som undersøkte effekten av nedsatt nyrefunksjon på den farmakokinetiske profilen for diroksimelfumarat, hadde ikke deltakere med lett (eGFR 60–89 ml/minutt/1,73 cm³), moderat (eGFR 30–59 ml/minutt/1,73cm³) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt/1,73 cm³) noen klinisk relevante endringer i eksponering for monometylfumarat. HES-eksponering økte imidlertid 1,3, 1,8, og 2,7 ganger ved henholdsvis lett, moderat, og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.8). Det er ingen tilgjengelige data angående langvarig bruk av diroksimelfumarat hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ettersom diroksimelfumarat og monometylfumarat metaboliseres av esteraser, uten medvirkning fra CYP450-systemet, ble det ikke utført noen evaluering av farmakokinetikken hos personer med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologi

Nyretoksisitet hos rotter og aper omfattet tubulær degenerasjon/nekrose med regenerasjon, tubulær hypertrofi og/eller interstitiell fibrose, økt nyrevekt og endringer av kliniske patologiparametre (urinivolum, spesifikk vekt og biomarkører for nyreskade). I studier av kronisk toksikologi forekom nyrebivirkninger ved eksponering for monometylfumarat som var lik AUC ved maksimal anbefalt dose av diroksimelfumarat til mennesker.

Gastrointestinal toksisitet hos mus og rotter besto av mukosal hyperplasi og hyperkeratose i den ikke-glandulære delen av magesekken (formagen) og duodenum. Hos ape var den lave gastrointestinale tolerabiliteten kjennetegnet av doseavhengige brekninger/oppkast, mageirritasjon, blødninger og inflammasjon så vel som diare. Disse funnene utviklet seg ved monometylfumarateksponering som var minst 2 ganger AUC ved maksimal anbefalt dose av diroksimelfumarat hos mennesker.

Hjertebetennelse og nekrose ble sett hos tre hannrotter i 91-dagers toksisitetsstudien med eksponering for monometylfumarat som var minst 4 ganger AUC ved maksimal anbefalt dose av diroksimelfumarat hos mennesker. Disse funnene i hjertet ble også påvist i andre toksisitetsstudier hos rotter, inkludert ubehandlede kontroller, men ikke hos aper. Disse hjertebetennelsene representerer derfor trolig forverring av vanlige bakgrunnslesjoner hos rotter, uten relevans for mennesker.

Delvis reversibel fyseal dysplasi av proksimal og distal femur og proksimal tibia ble sett hos aper i 91-dagers toksisitetsstudien ved eksponering for monometylfumarat som var 15 ganger AUC ved maksimal anbefalt dose av diroksimelfumarat hos mennesker. Beintoksisitet kan være forbundet med prepubertal alder hos aper, fordi beinutviklingen også var hemmet hos unge aper (se nedenfor), men ikke påvirket ved lavere doser i langtidsstudien av aper eller hos fullt utviklede, voksne rotter. De beinrelaterte funnene har begrenset relevans for voksne pasienter ved den terapeutiske dosen.

Testikulær toksisitet som besto av minimal degenerasjon av germinalepitel, økt forekomst av storcellede spermatider, svak reduksjon av spermatider i tubulært epitel og redusert testikkelvekt ble observert i en villtype *rasH2*-mus fra samme kull. Disse funnene forekom ved en eksponering for monometylfumarat som var 15 ganger AUC ved maksimal anbefalt dose av diroksimelfumarat hos mennesker, noe som indikerer begrenset relevans for mennesker ved den terapeutiske dosen.

Genotoksisitet

In vitro- og *in vivo*-studier med diroksimelfumarat ga ingen holdepunkter på klinisk relevant genotoksisk potensial.

Karsinogenese

Diroksimelfumarat ble testet i en transgen bioanalyse av transgene *rasH2*-mus og en 2-årig bioanalyse hos rotter. Diroksimelfumarat var ikke karsinogent hos transgene mus eller hos hunnrotter, men det var en økt insidens av testikulære Leydig-celleadenomer ved 150 mg/kg/dag hos hannrotter (monometylfumarateksponering var ca. 2 ganger høyere enn AUC ved maksimal anbefalt dose av diroksimelfumarat hos mennesker). Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Diroksimelfumarat svekket ikke fertiliteten hos hann- eller hunnrotter ved eksponering for monometylfumarat som var minst 7 ganger AUC ved maksimal anbefalt dose av diroksimelfumarat hos mennesker.

Hos rotter som fikk orale doser av diroksimelfumarat på 40, 100 og 400 mg/kg/dag i løpet av organogeneseperioden, ble det observert lavere fostervekt og endringer i føtal skjelettossifikasjon ved en maternalt toksisk diroksimelfumaratdose på 400 mg/kg/dag. Eksponeringen ved NOAEL var ca. 2 ganger AUC for monometylfumarat ved maksimal anbefalt dose med diroksimelfumarat hos mennesker.

Hos kaniner som fikk orale doser av diroksimelfumarat på 50, 150 og 350 mg/kg/dag i løpet av organogeneseperioden, ble det observert økning i skjelettmisdannelser (unormal vertebral centra, alvorlig feilstilling i sternebra(e) og vertebral anomali med tilknyttet ribbeinsanomali) ved ≥ 150 mg/kg/dag. Ved 350 mg/kg/dag forekom det også økning i skjelettendringer, aborter, høyere postimplantasjonstap og tilsvarende reduksjon i fosterlevedyktighet, muligens forbundet med maternal toksisitet. Eksponeringen ved NOAEL var ca. 2 ganger AUC for monometylfumarat ved maksimal anbefalt dose av diroksimelfumarat hos mennesker. Relevansen av skjelettmisdannelser for mennesker er per i dag ukjent.

I en pre- og postnatal utviklingsstudie med drektige rotter der diroksimelfumarat ble administrert ved orale doser på 40, 100 eller 400 mg/kg/dag under drektigheten og gjennom fødsel og laktasjon, ble det sett redusert maternal kroppsvekt/vektøkning og fôrinntak som var forbundet med redusert fødselsvekt og kroppsvekt/vektøkning hos avkommet. Eksponeringen ved NOAEL var ca. 3 ganger AUC for monometylfumarat ved maksimal anbefalt dose av diroksimelfumarat til mennesker.

Toksisitet hos unge dyr

I en toksisitetsstudie av unge rotter ble diroksimelfumarat administrert oralt fra postnatal dag (PND) 25 til og med PND 63, tilsvarende fra ca. 2–3 års alder til pubertet hos mennesker. I tillegg til toksisitet i målorganene nyrer og formage ble det observert bivirkninger på beinvev, inkludert redusert femurstørrelse, -masse og -tetthet og endringer i beingeometri. En sammenheng mellom effektene på beinvev og lavere kroppsvekt er mulig, men en direkte effekt kan ikke utelukkes. Eksponeringen ved NOAEL var ca. 1,4 ganger AUC for monometylfumarat ved maksimal anbefalt dose av diroksimelfumarat hos voksne mennesker. Beinfunnene har begrenset relevans for voksne pasienter. Relevansen for pediatriske pasienter er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) type A
Krysspovidon type A
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Silika, kolloidal vannfri
Trietylsitrat
Talkum
Magnesiumstearat

Kapselskall

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Kaliumklorid
Karragenan

Trykkfarge på kapselen (svart trykksverte)

Skjellakk
Kaliumhydroksid
Jernoksid, svart (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-boks med et barnesikkert polypropylenlokk og silikagel tørkemiddel.
Pakningsstørrelse:
Pakninger med 120 (1 boks) eller 360 (3 bokser) enterokapsler, harde.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15 november 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vumerity 231 mg enterokapsler, harde
diroksimelfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 231 mg diroksimelfumarat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 enterokapsler, harde
360 enterokapsler, harde (3x120)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke knuses eller tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet skal ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL.**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1585/001 120 enterokapsler, harde
EU/1/21/1585/002 360 enterokapsler, harde

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Vumerity

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
ETIKETT PÅ BOKSEN**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vumerity 231 mg enterokapsler, harde
diroksimelfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 231 mg diroksimelfumarat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 enterokapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke knuses eller tygges.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet skal ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL.**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1585/001 120 enterokapsler, harde
EU/1/21/1585/002 360 enterokapsler, harde

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Vumerity 231 mg harde enterokapsler diroksimelfumarat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vumerity er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Vumerity
3. Hvordan du bruker Vumerity
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vumerity
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vumerity er og hva det brukes mot

Hva Vumerity er

Vumerity inneholder virkestoffet diroksimelfumarat.

Hva Vumerity brukes mot

Vumerity brukes til å behandle attakkvis multippel sklerose (relapserende-remitterende MS) hos voksne pasienter.

MS er en kronisk sykdom der immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) virker på feil måte og angriper deler av sentralnervesystemet (hjernen, ryggmargen og synsnerven i øyet) og forårsaker betennelse som skader nervene og isolasjonen rundt dem. Attakkvis MS kjennetegnes ved gjentatte anfall (attakk) med angrep på nervesystemet. Symptomene varierer fra pasient til pasient, men omfatter vanligvis vanskeligheter med å gå, følelsen av manglende balanse og synsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn eller dobbeltsyn). Disse symptomene kan forsvinne helt når anfallet er over, men enkelte problemer kan bli værende.

Hvordan Vumerity virker

Legemidlet antas å virke ved å øke aktiviteten til et protein som heter "Nrf2". Dette proteinet regulerer visse gener som produserer antioksidanter som er involvert i å beskytte cellene mot skade. Dette bidrar til å kontrollere immunsystemets aktivitet og redusere skade på hjernen og ryggmargen.

2. Hva du må vite før du bruker Vumerity

Bruk ikke Vumerity

- **dersom du er allergisk overfor diroksimelfumarat, lignende stoffer (kalt fumarater eller fumarsyreestere) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).**

- dersom det er mistanke om at du har en sjelden infeksjon i hjernen som kalles progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), eller hvis det er fastslått at du har PML.

Advarsler og forsiktighetsregler

Vumerity kan påvirke **antallet hvite blodceller, nyrer og lever**. Før du begynner å ta Vumerity, kommer legen til å ta blodprøver for å telle hvite blodceller og sjekke at nyrene og leveren fungerer som de skal. Legen vil sjekke dette med jevne mellomrom under behandlingen. Hvis antall hvite blodceller går ned under behandlingen, kan legen vurdere å gjøre flere undersøkelser eller avslutte behandlingen.

Snakk med lege umiddelbart hvis du tror at MS-sykdommen er i ferd med å bli verre (f.eks. svekkelser eller synsforstyrrelser) eller hvis du merker nye symptomer, fordi dette kan være symptomer på en sjelden infeksjon i hjernen som kalles progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML er en alvorlig tilstand som kan føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne eller død. Les informasjonen “PML og nedsatt antall lymfocytter” i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Snakk med lege før du bruker Vumerity dersom du har:

- alvorlig **infeksjon** (slik som lungebetennelse)
- alvorlig **nyresykdom**
- alvorlig **leversykdom**
- en sykdom i **mage** eller **tarm**

Hudrødme (flushing, rødhet i ansiktet og på kroppen) er en vanlig bivirkning. Alvorlig hudrødme i tillegg til andre symptomer kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon og har forekommet hos et lite antall pasienter - Se “Alvorlige allergiske reaksjoner” i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget. Snakk med legen hvis hudrødme gir deg problemer, ettersom legen kanskje kan gi deg legemidler for å behandle dette.

Vumerity kan forårsake en alvorlig allergisk reaksjon som kalles en overfølsomhetsreaksjon. Du må kjenne til alle viktige tegn og symptomer du må være oppmerksom på mens du tar Vumerity. Les informasjonen “Alvorlige allergiske reaksjoner” i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Helvetesild (*herpes zoster*) kan forekomme ved behandling med Vumerity. I noen tilfeller har det oppstått alvorlige komplikasjoner. **Snakk med lege** umiddelbart hvis du mistenker at du har symptomer på helvetesild. Disse er oppført i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Det er rapportert en sjelden, men alvorlig nyresykdom (Fanconis syndrom) for et legemiddel som inneholder lignende virkestoffer (dimetylfumarat i kombinasjon med andre fumarsyreestere). Snakk med lege umiddelbart hvis du har økt vannlating, er mer tørst og drikker mer enn normalt, eller hvis musklene dine virker svakere, hvis du brekker et bein, verker eller har smerter. Legen kan vurdere å undersøke dette nærmere.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom, fordi det er begrenset erfaring med hvor sikkert og effektivt Vumerity er i denne gruppen.

Andre legemidler og Vumerity

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Spesielt:

- legemidler som inneholder **fumarsyreestere** (fumarater)
- **legemidler som påvirker kroppens immunsystem, inkludert kjemoterapi, immunhemmende legemidler eller andre legemidler som brukes til å behandle MS**
- **legemidler som påvirker nyrene, inkludert enkelte antibiotika** (som *aminoglykosider* til å

behandle infeksjoner), **vann drivende midler** (*diuretika*), **visse typer smertestillende legemidler** (slik som ibuprofen og andre tilsvarende betennelsesdempende legemidler kjøpt uten resept) og legemidler som inneholder **litium**

- Hvis du bruker Vumerity samtidig med enkelte former for vaksiner (*levende vaksiner*) kan du få en infeksjon. Dette bør derfor unngås. Legen vil gi råd om andre former for vaksiner (*ikke-levende vaksiner*) bør gis.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Ikke bruk Vumerity hvis du er gravid uten at du først har snakket med legen din. Dette er fordi Vumerity kan skade det ufødte barnet. Hvis du kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent om diroksimelfumarat eller nedbrytningsproduktene går over i morsmelk. Legen vil hjelpe deg å avgjøre om du bør slutte å amme eller slutte å bruke Vumerity. Dette innebærer at fordelene av amming for barnet bør veies opp mot fordelene av behandling for moren.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at Vumerity vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Vumerity

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Startdose

Anbefalt startdose er 231 mg (én kapsel) to ganger daglig.
Ta denne startdosen de første 7 dagene, ta deretter vedlikeholdsdosen.

Vedlikeholdsdose

Anbefalt vedlikeholdsdose er 462 mg (to kapsler) to ganger daglig.

Vumerity skal inntas via munnen.

Svelg kapselen hel med litt vann. Kapselen skal ikke knuses eller tygges, og innholdet av kapselen skal ikke strøs på mat, fordi dette kan forverre enkelte bivirkninger.

Du kan ta Vumerity sammen med et måltid eller på tom mage. Hvis du har bivirkninger som hudrødme eller mageproblemer, kan disse symptomene reduseres hvis kapslene tas med mat.

Dersom du tar for mye av Vumerity

Kontakt legen umiddelbart dersom du har tatt for mange kapsler. Du kan oppleve bivirkninger som ligner dem som er beskrevet i avsnitt 4 nedenfor.

Dersom du har glemt å ta Vumerity

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis det er minst 4 timer til den neste planlagte dosen, kan du ta den glemte dosen. Ellers skal du hoppe over den glemte dosen og ta den neste planlagte dosen til vanlig tid.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

PML og nedsatt antall lymfocytter

Hyppigheten av PML kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data (ikke kjent).

Vumerity kan føre til lavere antall lymfocytter (en type hvite blodceller). Å ha et lavt antall hvite blodceller kan øke risikoen for infeksjon, også risikoen for en sjelden hjerneinfeksjon som kalles progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML kan føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne eller død. PML har forekommet etter 1 til 5 års behandling med det beslektede legemidlet dimetylfumarat, og legen bør derfor fortsette å følge med på de hvite blodcellene gjennom behandlingen. Du må også være oppmerksom på mulige symptomer på PML, slik det er beskrevet nedenfor. Risikoen for PML kan være høyere hvis du tidligere har tatt et legemiddel som hemmer kroppens immunforsvar.

Symptomene på PML kan ligne et MS-anfall (tilbakefall). Symptomene kan være ny eller forverret svekkelse i én side av kroppen, klossethet, endringer i synet, endringer i tanker eller hukommelse, forvirring eller personlighetsforandringer eller vanskeligheter med å snakke og kommunisere som varer i mer enn noen dager.

Hvis du mener at MS-sykdommen blir forverret eller hvis du merker noen nye symptomer mens du får behandling med Vumerity, er det derfor svært viktig at du snakker med legen så snart som mulig. Snakk også med partneren din eller dine omsorgspersoner, og fortell dem om behandlingen. Det kan utvikles symptomer som du selv ikke merker.

→ Kontakt legen din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene

Alvorlige allergiske reaksjoner

Hyppigheten av alvorlige allergiske reaksjoner kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon (ikke kjent).

Hudrødme (flushing) er en svært vanlig bivirkning. Hvis du imidlertid får hudrødme sammen med et rødt utslett eller elveblest **og** du får noen av disse symptomene:

- hevelse i ansiktet, leppene, munnen eller tunga (*angioødem*)
- hvesing, pustevansker eller kortpustethet (*dyspné, hypoksi*)
- svimmelhet eller tap av bevissthet (*hypotensjon*)

kan dette være en alvorlig allergisk reaksjon (*anafylaksi*)

→ Slutt å ta Vumerity og kontakt lege umiddelbart

Andre bivirkninger

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer)

- rødming i ansiktet eller på kroppen, følelse av varme, hete eller svie (*hudrødme, flushing*)
- løs avføring (*diaré*)
- kvalme
- magesmerter eller magekramper

Bivirkninger som kan påvises ved blod- eller urinprøver

- det er svært vanlig at det påvises stoffer i urinprøver som kalles ketoner mens du bruker Vumerity. Disse dannes naturlig i kroppen.
- lave nivåer av hvite blodceller i blodet (*lymfopeni, leukopeni*). Lavt antall hvite blodceller kan bety at kroppen har dårligere evne til å bekjempe en infeksjon. Kontakt legen din umiddelbart hvis du har en alvorlig infeksjon (slik som lungebetennelse)

Snakk med legen om hvordan du kan håndtere disse bivirkningene. Legen kan redusere dosen du får. Du skal ikke redusere dosen med mindre legen har gitt deg beskjed om det.

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- betennelse i slimhinnen i tarmen (*gastroenteritt*)
- oppkast
- fordøyelsesbesvær (*dyspepsi*)
- betennelse i slimhinnen i magen (*gastritt*)
- problemer med fordøyelsessystemet (*gastrointestinal sykdom*)
- svie
- hetetokter, varmfølelse
- kløende hud (*pruritus*)
- utslett
- rosa eller røde flekker på huden (*erytem*)
- hårtap (*alopesi*)

Bivirkninger som kan påvises ved blod- eller urinprøver

- proteiner (*albumin*) i urinen (*proteinuri*)
- økte nivåer av leverenzymmer (*ALAT, ASAT*) i blodet

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

- allergiske reaksjoner (*overfølsomhet*)
- nedsatt antall blodplater

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon)

- leverskade forårsaket av legemidlet og økning i nivået av leverenzymmer som måles i blodprøver (*ALAT eller ASAT i kombinasjon med bilirubin*)
- helvetesild (*herpes zoster*) med symptomer som blemmer, svie, kløe eller smerter i huden, vanligvis på den ene siden av overkroppen eller ansiktet, og andre symptomer, som feber og svakhet i de tidlige stadiene av infeksjonen, etterfulgt av nummenhet, kløe eller røde flekker med kraftige smerter
- rennende nese (*rhinoré*)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vumerity

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Vumerity inneholder

Virkestoff er diroksimelfumarat.

Hver kapsel inneholder 231 mg diroksimelfumarat.

Andre innholdsstoffer er: Kapselinnhold: metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) type A, krysspovidon type A, mikrokrystallinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, trietylsitrat, talkum, magnesiumstearat. Kapselskall: hypromellose; titandioksid (E 171), kaliumklorid, karragenan. Trykkfarge på kapselen: svart jernoksid (E 172), skjellakk, kaliumhydroksid.

Hvordan Vumerity ser ut og innholdet i pakningen

Vumerity 231 mg harde enterokapsler er hvite og merket med "DRF 231 mg" i svart blekk. Vumerity kommer i pakninger som inneholder 120 eller 360 (3x120) kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.