

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Vumerity 231 mg gastrozistentne trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrozistentna trda kapsula vsebuje 231 mg diroksimelfumarata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrozistentna trda kapsula

Bela kapsula, velikosti 0 (pribl. 18 mm dolžine), z napisom 'DRF 231 mg' s črnim črnilom.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vumerity je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivno remitentno multiplo sklerozo (glejte poglavje 5.1 za pomembne informacije o populaciji, za katere je bila učinkovitost dokazana).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj se začne pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem multiple skleroze.

#### Odmerjanje

Začetni odmerek je 231 mg dvakrat na dan. Po 7 dneh je treba odmerek zvišati na priporočeni vzdrževalni odmerek 462 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Začasno zmanjšanje odmerka na 231 mg dvakrat na dan lahko zmanjša pojav vročinskega obilvanja in prebavnih neželenih učinkov. V roku 1 meseca je treba ponovno preiti na priporočeni odmerek 462 mg dvakrat na dan.

Če bolnik izpusti odmerek, ne sme vzeti dvojnega odmerka. Bolnik sme vzeti izpuščen odmerek le, če so med odmerkoma vsaj 4 ure. V nasprotnem primeru mora bolnik počakati do naslednjega načrtovanega odmerka.

#### *Posebne skupine bolnikov*

##### *Starejše osebe*

Na podlagi nenadzorovanih podatkov iz študij je videti, da je varnostni profil diroksimelfumarata pri bolnikih, starih  $\geq 55$  let, primerljiv s profilom pri bolnikih, starih  $< 55$  let. Pri kliničnih študijah z diroksimelfumaratom je bila izpostavljenost bolnikov, starih 65 let in več, majhna, in ni vključevala zadostnega števila bolnikov, starih 65 let in več, da bi ugotovili, ali se na zdravljenje odzivajo drugače kot mlajši bolniki (glejte poglavje 5.2). Na podlagi mehanizma delovanja učinkovine ni teoretičnih razlogov, ki bi narekovali zmanjšanje odmerka za starejše bolnike.

### *Okvara ledvic*

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Dolgoročne varnosti diroksimelfumarata niso preučili pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Okvara jeter*

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Diroksimelfumarata niso preučili pri bolnikih z okvaro jeter.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Vumerity pri otrocih in mladostnikih, starih od 10 do manj kot 18 let, še nista bili dokazani.

Zdravilo Vumerity ni primerno za uporabo za indikacijo recidivno-remitentne multiple skleroze pri otrocih, starih manj kot 10 let.

### Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Vumerity je treba pogoltniti celo in nepoškodovano. Kapsul se ne sme drobiti ali žvečiti, vsebine se ne sme potresti po hrani, saj gastrozistentna obloga kapsule preprečuje draženje črevesja.

Zdravilo Vumerity se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Za bolnike, ki imajo vročinsko obilvanje ali prebavne neželene učinke, lahko jemanje zdravila Vumerity s hrano izboljša prenašanje (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na druge estre fumarne kisline (glejte poglavje 4.5).

Domnevna ali potrjena progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Diroksimelfumarat in dimetilfumarat se po peroralnem dajanju presnovita v monometilfumarat (glejte poglavje 5.2). Za tveganja, povezana z diroksimelfumaratom, se pričakuje, da so podobna tistim, o katerih so poročali pri dimetilfumaratu, vendar vsa spodaj navedena tveganja niso bila opažena specifično pri diroksimelfumaratu.

### Krvni/laboratorijski testi

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, opazili spremembe ledvičnih laboratorijskih testov (glejte poglavje 4.8). Klinični pomen teh sprememb ni znan. Ocena delovanja ledvic (npr. kreatinin, dušik sečnine v krvi in analiza urina) se priporoča pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vumerity, 3 in 6 mesecev po zdravljenju, vsakih 6 do 12 mesecev zatem, ter kot je klinično indicirano.

Zaradi zdravljenja z dimetilfumaratom lahko nastanejo okvare jeter, povzročene z zdravilom, vključno z zvišanjem jetrnih encimov ( $\geq 3$  x zgornja meja normalnih vrednosti (ULN - upper limit of normal)) in zvišanjem koncentracije celotnega bilirubina ( $\geq 2$  x ULN). Okvare jeter se lahko pojavijo takoj, po več tednih zdravljenja ali kasneje. Po prekinitvi zdravljenja so ugotavljali, da neželeni učinki izzvenijo. Določanje aktivnosti serumskih aminotransferaz (npr. alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST)) in koncentracije celotnega bilirubina je priporočljivo pred začetkom

zdravljenja in tudi med zdravljenjem, če je to klinično indicirano.

Pri bolnikih, zdravljenih z diroksimelfumaratom, se lahko razvije limfopenija (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja je treba izvesti preiskavo celotne krvne slike, vključno z limfociti. Če je ugotovljeno, da je število limfocitov pod normalno vrednostjo, je treba pred začetkom zdravljenja podrobno oceniti možne vzroke. Zdravila Vumerity niso preučili pri bolnikih z obstoječim nizkim številom limfocitov, zato je potrebna pri zdravljenju teh bolnikov previdnost. Zdravljenja se ne sme začeti pri bolnikih s hudo limfopenijo (število limfocitov  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).

Po začetku zdravljenja je treba vsake 3 mesece izvesti preiskavo celotne krvne slike, vključno z limfociti.

Pri bolnikih z limfopenijo se priporoča okrepljeno spremljanje zaradi povečanega tveganja za progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), in sicer:

- Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih z dolgotrajno hudo limfopenijo (število limfocitov  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), ki traja več kot 6 mesecev.
- Pri bolnikih s trajnim zmernim zmanjšanjem absolutnega števila limfocitov od  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  do  $< 0,8 \times 10^9/l$  za več kot 6 mesecev je treba ponovno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja.
- Pri bolnikih s številom limfocitov pod spodnjo mejo normalnih vrednosti (LLN - lower limit of normal), opredeljeno z referenčnimi vrednostmi lokalnega laboratorija, je priporočeno redno spremljanje absolutnega števila limfocitov. Upoštevati je treba dodatne dejavnike, ki bi lahko še povečali posamezno tveganje za PML (glejte podpoglavje o PML).

Število limfocitov je treba spremljati do okrevanja (glejte poglavje 5.1). Če ni drugih možnosti zdravljenja, je ob okrevanju treba odločitev o tem, ali po prekinitvi dajanja zdravila Vumerity med zdravljenjem ponovno začeti z dajanjem tega zdravila ali ne, sprejeti na podlagi klinične presoje.

#### Slikanje z magnetno resonanco (slikanje z MR)

Pred začetkom zdravljenja naj bi bilo za referenco na voljo izhodiščno slikanje z MR (običajno opravljeno v obdobju 3 mesecev). Potrebo po dodatnem slikanju z MR je treba pretehtati v skladu z nacionalnimi in lokalnimi priporočili. Slikanje z MR je mogoče šteti za del okrepljenega spremljanja pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za PML. Če obstaja klinični sum na PML, je treba v diagnostične namene slikanje z MR izvesti takoj.

#### Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, so poročali o PML (glejte poglavje 4.8). PML je oportunistična okužba, ki jo povzroča virus John-Cunningham (JC) in ki je lahko smrtna ali pa povzroči hudo prizadetost.

Ob obstoju limfopenije (število limfocitov pod spodnjo mejo normalnih vrednosti [LLN]) so se pri uporabi dimetilfumarata in drugih zdravil, ki vsebujejo fumarate, pojavili primeri PML. Dolgotrajna zmerna do huda limfopenija naj bi povečala tveganje za PML pri jemanju dimetilfumarata, vendar pa tveganja ni mogoče izključiti pri bolnikih z blago obliko limfopenije.

Dodatni dejavniki, ki bi lahko prispevali k večjemu tveganju za PML ob obstoju limfopenije, so:

- trajanje zdravljenja z zdravilom Vumerity. Primeri PML so se pojavili po približno 1 do 5 letih zdravljenja z dimetilfumaratom, čeprav natančna povezava s trajanjem zdravljenja ni znana;
- močno zmanjšanje števila celic T CD4+ in zlasti CD8+, ki so pomembne za imunsko obrambo (glejte poglavje 4.8), in
- predhodno imunosupresivno ali imunomodulatorno zdravljenje (glejte spodaj).

Zdravnik mora s pregledom bolnika oceniti, ali simptomi kažejo na nevrolško disfunkcijo, in če je tako, ali so ti simptomi značilni za MS ali morda kažejo na PML.

Ob prvem znaku ali simptomu, ki kaže na PML, je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Vumerity in izvesti ustrezno diagnostično vrednotenje, vključno z določanjem prisotnosti DNK virusa JC v cerebrospinalni tekočini (CSF- cerebrospinal fluid) z metodo kvantitativne verižne reakcije s polimerazo (PCR). Simptomi PML so lahko podobni simptomom recidiva MS. Značilni simptomi, povezani s PML, so raznoliki, se razvijajo tekom več dni ali tednov in vključujejo napredujočo šibkost ene strani telesa ali okorelost udov, motnje vida ter spremembe mišljenja, spomina in orientacije, ki povzročijo zmedenost in osebnostne spremembe. Zdravniki morajo biti še posebej pozorni na simptome, ki nakazujejo na PML in jih bolniki sami morda ne opazijo. Bolnikom je treba poleg tega naročiti, da naj o svojem zdravljenju obvestijo partnerje ali negovalce, ker bodo morda ti opazili simptome, ki se jih bolniki ne zavedajo.

Do PML lahko pride le ob okužbi z virusom JC. Upoštevati je treba, da vpliv limfopenije na točnost testiranja prisotnosti protiteles na virus JC v serumu ni bil raziskan pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom ali zdravilom Vumerity. Prav tako je treba opozoriti, da negativni rezultat testiranja prisotnosti protiteles na virus JC (ob normalnem številu limfocitov) ne izključuje možnosti naknadne okužbe z virusom JC.

Če bolnik razvije PML, je treba jemanje zdravila Vumerity trajno prekiniti.

#### Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulirajočimi zdravili

Študije, ki bi ocenjevale učinkovitost in varnost diroksimelfumarata pri prehodu zdravljenja bolnikov z drugih zdravljenj, ki spreminjajo potek bolezni, niso bile izvedene. Možno je, da predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili prispeva k razvoju PML.

Primeri PML so se pojavili pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z natalizumabom, pri katerem obstaja tveganje za PML. Zdravniki se morajo zavedati, da primeri PML, ki so se pojavili po nedavni prekinitvi zdravljenja z natalizumabom, morda niso povezani z limfopenijo.

Poleg tega se je večina potrjenih primerov PML z dimetilfumaratom pojavila pri bolnikih s predhodnim imunomodulatornim zdravljenjem.

Pri prehodu zdravljenja bolnikov z drugega zdravljenja, ki spreminja potek bolezni, na zdravljenje z zdravilom Vumerity, je treba za preprečevanje aditivnega učinka na imunski sistem in sočasnega zmanjševanja tveganja reaktivacije MS upoštevati razpolovno dobo in mehanizem delovanja drugega zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo izvesti preiskavo celotne krvne slike, ki jo je treba izvajati tudi redno med zdravljenjem (glejte podpoglavje Krvni/laboratorijski testi zgoraj).

#### Huda okvara ledvic

Dolgoročne varnosti diroksimelfumarata niso preučili pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic. Zato je potrebna previdnost, ko se odloča o zdravljenju teh bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Huda okvara jeter

Diroksimelfumarata niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Zato je potrebna previdnost, ko se odloča o zdravljenju teh bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Huda aktivna bolezen prebavil

Diroksimelfumarata niso preučili pri bolnikih s hudo aktivno boleznijo prebavil. Zato je potrebna previdnost, ko se odloča o zdravljenju teh bolnikov.

## Vročinsko oblikanje

V osrednjih kliničnih preskušanjih z dimetilfumaratom so 3 bolniki od skupaj 2.560 bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, doživeli resne simptome vročinskega oblikanja, ki so bili verjetno preobčutljivostne ali anafilaktoidne reakcije. Ti neželeni učinki niso bili življenjsko nevarni, vendar so povzročili hospitalizacijo. Zdravnike, ki zdravilo predpisujejo, in bolnike, je treba opozoriti na možnost hudih reakcij vročinskega oblikanja pri uporabi zdravila Vumerity (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 4.8).

Podatki iz študij pri zdravih prostovoljcih kažejo, da vročinsko oblikanje, povezano z dimetilfumaratom, verjetno posredujejo prostaglandini. Kratek cikel zdravljenja s 75 mg acetilsalicilne kisline brez gastrozistentne obloge lahko pomaga bolnikom z neznošnim vročinskim oblikanjem (glejte poglavje 4.5). V dveh študijah na zdravih prostovoljcih sta se pojavljanje in resnost vročinskega oblikanja v času odmerjanja zmanjšala.

## Anafilaktične reakcije

V obdobju trženja so poročali o primerih anafilaksije/anafilaktoidne reakcije po uporabi dimetilfumarata. Simptomi lahko obsegajo dispnejo, hipoksijo, hipotenzijo, angioedem, izpuščaj ali urtikarijo. Mehanizem anafilaksije, ki jo povzroča dimetilfumarat, je neznan. Te reakcije navadno nastopijo po prvem odmerku, lahko pa se pojavijo tudi kadar koli med zdravljenjem, lahko so resne in smrtno nevarne. Bolnike je treba poučiti, naj v primeru pojava znakov ali simptomov anafilaksije prenehajo jemati zdravilo Vumerity in poiščejo nujno medicinsko pomoč. Zdravljenja se ne sme ponovno začeti (glejte poglavje 4.8).

## Okužbe

V s placebom nadzorovanih študijah 3. faze dimetilfumarata, je bila incidenca okužb (60 % v primerjavi z 58 %) in resnih okužb (2 % v primerjavi z 2 %) podobna pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom in placebom.

Diroksimelfumarat ima imunomodulacijske lastnosti (glejte poglavje 5.1).

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Vumerity, je treba naročiti, da zdravniku poročajo o simptomih okužb. Vendar pa je treba premisliti o začasni prekinitvi zdravljenja in pred ponovno uvedbo zdravljenja spet oceniti koristi in tveganja, če se pri bolniku razvije resna okužba. Bolniki z resnimi okužbami se ne smejo začeti zdraviti, dokler okužba(e) ne izzveni(jo).

Pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom s številom limfocitov  $< 0,8 \times 10^9/l$  ali  $< 0,5 \times 10^9/l$ , niso opazili zvišanja incidence resnih okužb. Če se zdravljenje z zdravilom Vumerity v primeru zmerne do hude dolgotrajne limfopenije nadaljuje, ni mogoče izključiti tveganja oportunistične okužbe, vključno s PML (glejte podpoglavje PML).

## Okužbe s herpesom zostrom

V povezavi z diroksimelfumaratom in dimetilfumaratom so se pojavili primeri herpesa zostra. Večina teh primerov z dimetilfumaratom je bila ne-resnih, vendar pa so poročali tudi o primerih resnih neželenih učinkov, med drugim o diseminiranem herpesu zostrom, oftalmičnem herpesu zostrom, ušesnem herpesu zostrom, nevrolški okužbi s herpesom zostrom, meningoencefalitisu zaradi herpesa zostra in meningomielitisu zaradi herpesa zostra. Ti dogodki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov herpesa zostra, zlasti če obstajajo poročila o sočasni limfocitopeniji. Če se pojavi herpes zoster, je treba uvesti ustrezno zdravljenje za herpes zoster. Pri bolnikih z resnimi okužbami je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja, dokler okužba ne izzveni (glejte poglavje 4.8).

## Uvajanje zdravljenja

Zdravljenje je treba uvajati postopoma, da zmanjšamo pogostnost vročinskega obilvanja in neželenih učinkov na prebavila (glejte poglavje 4.2).

## Fanconijev sindrom

O primerih Fanconijevega sindroma so poročali v povezavi s kombinacijo zdravila, ki vsebuje dimetilfumarat in druge estre fumarne kisline. Zgodnje diagnosticiranje Fanconijevega sindroma in prekinitev zdravljenja z zdravilom Vumerity sta pomembna za preprečevanje pojava ledvične okvare in osteomalacije, saj je sindrom običajno reverzibilen. Najpomembnejši znaki so proteinurija, glukozurija (z normalnimi ravnmi sladkorja v krvi), hiperaminoacidurija in fosfaturija (po možnosti sočasno s hipofosfatemijo). Napredovanje sindroma lahko vključuje simptome, kot so poliurija, polidipsija in oslABLjena moč proksimalnih mišic. V redkih primerih hipofosfatemične osteomalacije z nelokalizirano bolečino v kosteh se lahko pojavijo zvišane ravni alkalne fosfataze v serumu in stresni zlomi. Pomembno je vedeti, da se Fanconijev sindrom lahko pojavi tudi brez zvišanih ravni kreatinina ali nizke hitrosti glomerularne filtracije. V primeru nejasnih simptomov, je treba pomisliti tudi na Fanconijev sindrom in opraviti ustrezne preiskave.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Med zdravljenjem se je treba sočasni uporabi z drugimi estri fumarne kisline (lokalni ali sistemski) izogniti.

Zdravila Vumerity se ne sme uporabljati sočasno z dimetilfumaratom.

Možnih tveganj medsebojnega delovanja zdravil v *in vitro* in/ali *in vivo* študijah zaviranja prenašalcev, *in vitro* študijah zaviranja in indukcije CYP ali študijah vezave beljakovin diroksimelfumarata in njegovih poglavitnih presnovkov, aktivnega presnovka monometilfumarata (MMF) in neaktivnega presnovka 2-hidroksietil sukcinimid (HES) niso ugotovili.

Čeprav pri diroksimelfumaratu tega niso preučevali, *in vitro* študije indukcije CYP niso pokazale medsebojnega delovanja med dimetilfumaratom in peroralnimi kontraceptivi. V *in vivo* študiji sočasno dajanje dimetilfumarata s kombiniranim peroralnim kontraceptivom (norgestimat in etinilestradiol) ni povzročilo pomembnih sprememb v izpostavljenosti peroralnemu kontraceptivu. S peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo druge progestogene, niso opravili študij medsebojnega delovanja, vendar se učinka diroksimelfumarata na izpostavljenost drugim kontraceptivom ne pričakuje.

Diroksimelfumarata niso preučili v kombinaciji z zdravili proti novotvorbam ali imunosupresivi, zato je potrebna pri sočasni uporabi s temi zdravili previdnost. V kliničnih študijah z MS sočasno zdravljenje recidivov s kratkim ciklom intravenskih kortikosteroidov ni bilo povezano s klinično pomembnim zvišanjem okužb.

Med zdravljenjem z zdravilom Vumerity lahko pride v poštev sočasna uporaba neživih cepiv v skladu z nacionalnimi programi cepljenja. V klinični študiji, ki je zajela vsega skupaj 71 bolnikov z recidivno remitentno multiplo sklerozo (RRMS), so bolniki, ki so prejeli dimetilfumarat v odmerku 240 mg dvakrat na dan, vsaj 6 mesecev (n = 38) ali nepegiliran interferon vsaj 3 mesece (n = 33), razvili primerljiv imunski odziv (definiran kot  $\geq 2$ -kratno zvečanje titra pred cepljenjem na titer po cepljenju) na tetanusni toksoid (spominski antigen) in na konjugirano meningokokno C polisaharidno cepivo (neoantigen), medtem ko je imunski odziv na različne serotipe nekonjugiranega 23-valentnega pnevmokoknega polisaharidnega cepiva (od celic T neodvisni antigen) variiral v obeh zdravljenih skupinah. Pozitiven imunski odziv, opredeljen kot  $\geq 4$ -kratno zvečanje titra protiteles proti trem cepivom, je doseglo manj bolnikov v obeh zdravljenih skupinah. Opazili so manjše številčne razlike v odzivu na tetanusni toksoid in prevmokokni polisaharid serotipa 3 v korist nepegiliranega interferona.

Kliničnih podatkov o učinkovitosti in varnosti živih atenuiranih cepiv pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Vumerity, ni na voljo. Živa cepiva lahko predstavljajo večje tveganje za klinične okužbe, zato jih

bolnikom ni dovoljeno dati, razen v izjemnih primerih, ko je to možno tveganje za posameznika manjše, kot tveganje, če ne bi bil cepljen.

Dokazi iz študij pri zdravih prostovoljcih kažejo, da vročinsko oblikvanje, povezano z dimetilfumaratom, verjetno posredujejo prostaglandini. V dveh študijah z dimetilfumaratom na zdravih prostovoljcih je odmerjanje 325 mg (ali ekvivalenta) acetilsalicilne kisline brez gastrozistentne obloge 30 minut pred uporabo dimetilfumarata, ki je trajalo 4 dni oziroma 4 tedne, ni spremenilo farmakokinetičnega profila dimetilfumarata. Pred dajanjem acetilsalicilne kisline skupaj z zdravilom Vumerity bolnikom z recidivno remitentno MS je treba pretehtati možna tveganja, povezana z zdravljenjem z acetilsalicilno kislino. Dolgotrajne (> 4 tedne) neprekinjene uporabe acetilsalicilne kisline niso raziskovali (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

Sočasno zdravljenje z nefrotoksičnimi zdravili (kot so aminoglikozidi, diuretiki, nesteroidna protivnetna zdravila ali litij) lahko poveča možnost neželenih učinkov na ledvice (npr. proteinurija, glejte poglavje 4.8) pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Vumerity (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi diroksimelfumarata pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporabe zdravila Vumerity se ne priporoča v nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcije (glejte poglavje 4.5). Zdravilo Vumerity se lahko med nosečnostjo uporablja samo, če je nujno potrebno in če možna korist opraviči možno tveganje za plod.

### Dojenje

Ni znano, ali se diroksimelfumarat ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenca/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali prekiniti dojenje ali zdravljenje z zdravilom Vumerity, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

### Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila Vumerity na plodnost pri ljudeh. Podatki iz študij diroksimelfumarata na živalih ne kažejo na okvaro plodnosti pri samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Vumerity nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Po peroralnem dajanju se diroksimelfumarat in dimetilfumarat hitro presnovita v monometilfumarat, preden vstopita v sistemski obtok. Neželeni učinki so si po presnovi podobni.

Najpogostejši neželeni učinki za dimetilfumarat so bili vročinsko oblikvanje (35 %) in prebavni dogodki (tj. driska 14 %, navzea 12 %, trebušna bolečina 10 % in bolečine v zgornjem delu trebuha 10 %). Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so povzročili prekinitve zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, so bili vročinsko oblikvanje (3 %) in prebavni dogodki (4 %).



## Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom, iz dveh osrednjih s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj 3. faze in izkušenj iz obdobja trženja, so predstavljeni v Preglednici 1.

Neželeni učinki so navedeni z izrazi, ki jih priporoča MedDRA, in glede na organske sisteme po MedDRA. Incidenca spodnjih neželenih učinkov je izražena po naslednjih kategorijah: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

**Preglednica 1: Neželeni učinki**

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	gastroenteritis	pogosti
	progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) <sup>1</sup>	neznana
	herpes zoster <sup>1</sup>	neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfopenija <sup>1, 2</sup>	pogosti
	levkopenija	pogosti
	trombocitopenija	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni
	anafilaksija	neznana
	dispneja	neznana
	hipoksija	neznana
	hipotenzija	neznana
	angioedem	neznana
Bolezni živčevja	pekoč občutek	pogosti
Žilne bolezni	vročinsko obilvanje <sup>1</sup>	zelo pogosti
	vročinski valovi	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	rinoreja	neznana
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti
	navzea	zelo pogosti
	bolečine v zgornjem delu trebuha	zelo pogosti
	bolečine v trebuhu	zelo pogosti
	bruhanje	pogosti
	dispepsija	pogosti
	gastritis	pogosti
	bolezni prebavil	pogosti
	Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana aspartat aminotransferaza <sup>1</sup>
	zvišana alanin aminotransferaza <sup>1</sup>	pogosti
	z zdravili povzročena okvara jeter	neznana
Bolezni kože in podkožja	pruritus	pogosti
	izpuščaj	pogosti
	eritem	pogosti
	alopecija	pogosti
Bolezni sečil	proteinurija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občutek vročine	pogosti
Preiskave	v urinu izmerjeni ketoni	zelo pogosti
	v urinu prisoten albumin	pogosti
	znižanje števila belih krvnih celic	pogosti

<sup>1</sup> Glejte »Opis izbranih neželenih učinkov« za več informacij

<sup>2</sup> O limfopeniji so v nenadzorovani, odprti študiji 3. faze z diroksimelfumaratom poročali s pogostnostjo "zelo pogosti"

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Vročinsko oblikvanje*

V s placebom kontroliranih študijah dimetilfumarata, se je incidenca vročinskega oblikvanja (34 % v primerjavi s 5 %) in vročinskih valov (7 % v primerjavi z 2 %) zvišala pri bolnikih, zdravljenih z 240 mg dimetilfumarata dvakrat dnevno, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. Vročinsko oblikvanje je običajno opisano kot vročinsko oblikvanje ali vročinski val, lahko pa vključuje še druge pojave (npr. občutek vročine, rdečino, srbenje in pekoč občutek). Vročinsko oblikvanje se je ponavadi pojavilo na začetku zdravljenja (v glavnem v prvem mesecu), pri čemer se lahko pri bolnikih, pri katerih se pojavi vročinsko oblikvanje, ti dogodki občasno pojavljajo ves čas zdravljenja z dimetilfumaratom. Pri večini bolnikov, pri katerih se je vročinsko oblikvanje pojavljalo, so bili dogodki vročinskega oblikvanja blagi ali zmerni. Na splošno so se zaradi vročinskega oblikvanja 3 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, prenehali zdraviti. Incidenca resnega vročinskega oblikvanja, za katero so lahko značilni generalizirani eritem, izpuščaj in/ali pruritus, so opazili pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

V dvojno slepem preskušanju 3. faze diroksimelfumarata (glejte poglavje 5.1) so o vročinskem oblikvanju in vročinskih valovih sporočali pri 32,8 % oz. 1,6 % bolnikov, zdravljenih z diroksimelfumaratom, in pri 40,6 % oz. 0,8 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom. Resni neželeni učinki zaradi vročinskega oblikvanja ali prekinitve zdravljenja zaradi vročinskega oblikvanja se niso pojavili.

### *Prebavni dogodki*

Incidenca prebavnih pojavov (npr. driska [14 % v primerjavi z 10 %], navzea [12 % v primerjavi z 9 %], bolečina v zgornjem delu trebuha [10 % v primerjavi s 6 %], bolečina v trebuhu [9 % v primerjavi s 4 %], bruhanje [8 % v primerjavi s 5 %] in dispepsija [5 % v primerjavi s 3 %]) je bila večja pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Prebavni dogodki so se ponavadi pojavili na začetku zdravljenja (v glavnem v prvem mesecu), pri čemer se lahko pri bolnikih, pri katerih se pojavijo prebavni dogodki, ti dogodki občasno pojavljajo ves čas zdravljenja z dimetilfumaratom. Pri večini bolnikov, pri katerih so se prebavni dogodki pojavljali, so bili blagi ali zmerni. Štirje odstotki (4 %) bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, so se zaradi prebavnih dogodkov prenehali zdraviti. Incidenca resnih prebavnih dogodkov, vključno z gastroenteritisom in gastritisom, se je pojavila pri 1 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom (glejte poglavje 4.4).

Prebavni neželeni učinki, o katerih so poročali v klinični študiji z diroksimelfumaratom in dimetilfumaratom, so predstavljeni v poglavju 5.1.

### *Delovanje jeter*

Na podlagi podatkov iz s placebom kontroliranih študij dimetilfumarata, je imela večina bolnikov s povišanimi vrednostmi jetrne transaminaze < 3-krat višje od zgornje normalne vrednosti (ULN). Večja incidenca zvišanj jetrnih transaminaz pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, v primerjavi s tistimi, zdravljenimi s placebom, je bila opazna predvsem prvih 6 mesecev zdravljenja. Zvišanja alanin aminotransferaze in aspartat aminotransferaze,  $\geq 3 \times$  ULN, so opazili pri 5 % oz. 2 % bolnikov, zdravljenih s placebom, in 6 % oz. 2 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom. Prekinitve zdravljenja zaradi zvišanja jetrnih transaminaz je bila < 1 % in podobna pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom ali s placebom. Zvišanje transaminaz na  $\geq 3$ -kratno ULN s sočasnim zvišanjem celotnega bilirubina na > 2-kratno ULN, kaže na okvaro jeter, povzročeno z zdravilom, in ni bilo opaženo v študijah, kontroliranih s placebom, ampak so o njem poročali pri izkušnjah v obdobju trženja po dajanju dimetilfumarata. Ti neželeni učinki so izzveneli po prekinitvi zdravljenja.

## *Limfopenija*

V nenadzorovanem, odprtem preskušanju faze 3 diroksimelfumarata so prekinili zdravljenje pri bolnikih s potrjenim številom limfocitov  $< 0,5 \times 10^9/l$ , ki je trajalo  $\geq 4$  tedne.

V s placebom kontroliranih študijah dimetilfumarata je imela večina bolnikov ( $> 98\%$ ) pred začetkom zdravljenja normalne vrednosti limfocitov. Po zdravljenju z dimetilfumaratom se je povprečno število limfocitov v prvem letu zmanjšalo, preden je doseglo konstantno raven. Povprečno se je število limfocitov zmanjšalo za približno 30 % od izhodiščne vrednosti. Povprečno in mediano število limfocitov je ostalo v normalnih mejah. Število limfocitov  $< 0,5 \times 10^9/l$  so opazili pri  $< 1\%$  bolnikov, ki so prejeli placebo, in 6 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom. Število limfocitov  $< 0,2 \times 10^9/l$  so opazili pri 1 bolniku, zdravljenem z dimetilfumaratom, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo.

V (kontroliranih in nekontroliranih) kliničnih študijah je 41 % bolnikov, zdravljenih z dimetilfumaratom, imelo limfopenijo (v teh študijah opredeljeno kot  $< 0,91 \times 10^9/l$ ). Blago limfopenijo (število limfocitov od  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  do  $< 0,91 \times 10^9/l$ ) so opazili pri 28 % bolnikov; zmerno limfopenijo (število limfocitov od  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  do  $< 0,8 \times 10^9/l$ ), ki je trajala vsaj šest mesecev, so opazili pri 11 % bolnikov; hudo limfopenijo (število limfocitov  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), ki je trajala vsaj šest mesecev, so opazili pri 2 % bolnikov. V skupini s hudo limfopenijo je v večini primerov število limfocitov ostalo  $< 0,5 \times 10^9/l$  pri nadaljnjem zdravljenju.

Poleg tega je bilo v nenadzorovani, prospektivni študiji v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet v 48. tednu zdravljenja z dimetilfumaratom ( $n = 185$ ) število celic T CD4+ zmerno zmanjšano (število  $\geq 0,2 \times 10^9/l$  do  $< 0,4 \times 10^9/l$ ) pri do 37 % bolnikov ali močno zmanjšano ( $< 0,2 \times 10^9/l$ ) pri do 6 % bolnikov, medtem ko se je število celic T CD8+ zmanjšalo pogosteje pri do 59 % bolnikov na število  $< 0,2 \times 10^9/l$  in pri 25 % bolnikov na število  $< 0,1 \times 10^9/l$ .

V kontroliranih in nekontroliranih kliničnih študijah so spremljali bolnike, ki so prekinili zdravljenje z dimetilfumaratom pri številu limfocitov pod spodnjo mejo normalne vrednosti (lower limit of normal – LLN), glede vračanja števila limfocitov na LLN (glejte poglavje 5.1).

### *Okužbe, vključno s PML in oportunističnimi okužbami*

Pri jemanju dimetilfumarata so poročali o primerih okužbe z virusom JC, ki povzroča PML (glejte poglavje 4.4). PML je lahko smrtna ali pa povzroči hudo prizadetost. V enem od kliničnih preskušanj je en bolnik, ki je jemal dimetilfumarat, razvil PML pri dolgotrajni hudi limfopeniji (število limfocitov pretežno  $< 0,5 \times 10^9/l$  3,5 leta) s smrtnim izidom. V obdobju trženja zdravila se je PML pojavila tudi pri zmerni in blagi limfopeniji (od  $> 0,5 \times 10^9/l$  do  $< LLN$ , opredeljeno z referenčnimi vrednostmi lokalnega laboratorija).

V več primerih PML z določitvijo podskupin celic T v času diagnoze PML je bilo ugotovljeno, da se je število celic T CD8+ zmanjšalo na  $< 0,1 \times 10^9/l$ , medtem ko je bilo zmanjšanje števila celic T CD4+ spremenljivo (od  $< 0,05$  do  $0,5 \times 10^9/l$ ) in je bolj koreliralo s splošno resnostjo limfopenije ( $< 0,5 \times 10^9/l$  do  $< LLN$ ). Posledično se je razmerje med CD4+/CD8+ pri teh bolnikih povečalo.

Zmerna do huda dolgotrajna limfopenija naj bi povečala tveganje za PML pri jemanju dimetilfumarata in podobno tudi diroksimelfumarata, vendar se je PML pojavila tudi pri bolnikih z blago obliko limfopenije, ki so bili zdravljeni z dimetilfumaratom. Poleg tega se je v obdobju trženja zdravila večina primerov PML pojavila pri bolnikih  $> 50$  let.

Pri uporabi dimetilfumarata so poročali o okužbah s herpesom zostrom. V dolgoročni podaljšani študiji, v okviru katere se je 1.736 bolnikov z MS zdravilo z dimetilfumaratom, se je pri 5 % bolnikov vsaj enkrat pojavil herpes zoster, večina teh okužb pa je bila blaga do zmerna. Pri večini bolnikov, tudi tistih z resno okužbo s herpesom zostrom, je bilo število limfocitov nad spodnjo mejo normale. Pri večini bolnikov s sočasnim številom limfocitov pod LLN je bila limfopenija ocenjena kot zmerna ali

huda. V obdobju trženja zdravila v večini primerov okužba s herpesom zostrom ni bila resna in je bila odpravljena z zdravljenjem. Pri bolnikih, okuženih s herpesom zostrom, so iz obdobja trženja na voljo omejeni podatki glede absolutnega števila limfocitov (absolute lymphocyte count – ALC). V primerih, o katerih pa so poročali, pa je večina bolnikov imela zmerno limfopenijo (od  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  do  $< 0,8 \times 10^9/l$ ) ali hudo limfopenijo (od  $< 0,5 \times 10^9/l$  do  $0,2 \times 10^9/l$ ) (glejte poglavje 4.4).

#### *Nenormalni laboratorijski testi*

V s placebom kontroliranih študijah dimetilfumarata so bile izmerjene vrednosti ketonov v urinu (1+ ali več) pogostejše pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom (45 %), v primerjavi s placebom (10 %). V kliničnih preskušanjih niso opazili neugodnih kliničnih posledic.

Ravni 1,25-dihidroksivitamina D so se pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, zmanjšale (mediana odstotka zmanjšanja od izhodiščne vrednosti pri 2 letih 25 % v primerjavi s 15 %), ravni paratiroidnega hormona (PTH) pa so se pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, zvišale (mediana odstotka zvišanja od izhodišča pri 2 letih 29 % v primerjavi s 15 %). Povprečne vrednosti obeh parametrov so ostale znotraj normalnih vrednosti.

Prehodno zvečanje povprečnega števila eozinofilcev so ugotavljali v prvih 2 mesecih zdravljenja z dimetilfumaratom.

#### Pediatrična populacija

Varnost zdravila Vumerity pri pediatričnih bolnikih še ni bila dokazana.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V večini primerov prevelikega odmerjanja so bili simptomi, opisani v teh primerih, skladni z znanim profilom neželenih učinkov tega zdravila. Ni znanih terapevtskih ukrepov, ki bi povečali izločanje diroksimelfumarata, niti znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo uvesti simptomatsko podporno zdravljenje, kot je klinično indicirano.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivi, drugi imunosupresivi, oznaka ATC: L04AX09

#### Mehanizem delovanja

Mehanizem, s katerim diroksimelfumarat povzroča terapevtske učinke pri MS, ni čisto razumljen. Diroksimelfumarat deluje prek glavnega aktivnega presnovka, monometilfumarata. Predklinične študije kažejo, da so farmakodinamični odgovori monometilfumarata vsaj delno posredovani prek aktiviranja transkripcijske poti nuklearnega faktorja Nrf2 ((erythroid-derived 2)-like 2). Pokazalo se je, da dimetilfumarat pri bolnikih zvišuje antioksidativne gene, odvisne od Nrf2.

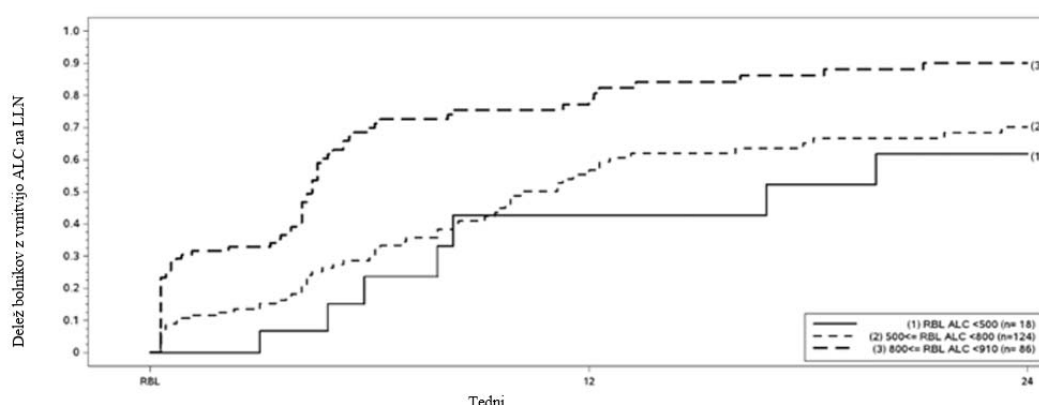
## Farmakodinamični učinki

### Učinki na imunski sistem

Dimetilfumarat je v kliničnih študijah pokazal protivnetne in imunomodulacijske lastnosti. Dimetilfumarat in monometilfumarat (glavni presnovek diroksimelfumarata in dimetilfumarata), močno zmanjšujeta imunsko aktivacijo celice in posledično sproščanje provnetnih citokinov v odgovor na vnetno draženje; poleg tega vpliva na fenotip limfocitov z zmanjšanjem profilov provnetnih citokinov ( $T_H1$ ,  $T_H17$ ), s čimer zavira protivnetni odziv ( $T_H2$ ). V študijah 3. faze pri bolnikih z MS (DEFINE, CONFIRM in ENDORSE) se je po zdravljenju z dimetilfumaratom v prvem letu srednje število limfocitov povprečno zmanjšalo za približno 30 % izhodiščne vrednosti, nato pa je doseglo konstantno raven. V teh študijah so spremljali bolnike, ki so prekinili zdravljenje z dimetilfumaratom pri številu limfocitov pod spodnjo mejo normalne vrednosti (LLN,  $910 \text{ celic/mm}^3$ ), glede vračanja števila limfocitov na LLN.

Slika 1 kaže delež bolnikov, za katere so ocenili, da so dosegli LLN na podlagi Kaplan-Meierjeve metode brez dolgotrajne hude limfopenije. Izhodišče vračanja (recovery baseline - RBL) je bilo opredeljeno kot zadnje ALC med zdravljenjem pred ukinitvijo dimetilfumarata. Ocenjeni delež bolnikov, katerih limfociti so se vrnili na LLN ( $ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$ ) v 12. in 24. tednu, ki so imeli blago, zmerno ali hudo limfopenijo v RBL, je prikazan v preglednici 2, preglednici 3 in preglednici 4 s 95-odstotnimi točkovnimi intervali zaupanja. Standardna napaka Kaplan-Meierjevega ocenjevalca funkcije preživetja je izračunana z Greenwoodovo formulo.

**Slika 1: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov z vrnitvijo na  $LLN \geq 910 \text{ celic/mm}^3$  iz izhodišča vračanja (RBL)**



Število bolnikov s tveganjem

RBL: $ALC < 500 \text{ celic/mm}^3$	18	6	4
RBL: $ALC \geq 500 \text{ do } < 800 \text{ celic/mm}^3$	124	33	17
RBL: $ALC \geq 800 \text{ do } < 910 \text{ celic/mm}^3$	86	12	4

**Preglednica 2: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov, ocenjenih, da so dosegli LLN, z blago limfopenijo v izhodišču vračanja (RBL); bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni**

Število bolnikov z blago limfopenijo <sup>a</sup> , pri katerih obstaja tveganje	Izhodišče N = 86	12. teden N = 12	24. teden N = 4
Delež, ki je dosegel LLN (95-% IZ)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

<sup>a</sup> Bolniki z  $ALC < 910 \text{ in } \geq 800 \text{ celic/mm}^3$  v RBL; bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni.

**Preglednica 3: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov, ocenjenih, da so dosegli LLN, z zmerno limfopenijo v izhodišču vračanja (RBL); bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni**

Število bolnikov z zmerno limfopenijo <sup>a</sup> , pri katerih obstaja tveganje	Izhodišče N = 124	12. teden N = 33	24. teden N = 17
Delež, ki je dosegel LLN (95-% IZ)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

<sup>a</sup> Bolniki z ALC < 800 in ≥ 500 celic/mm<sup>3</sup> v RBL; bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni.

**Preglednica 4: Kaplan-Meierjeva metoda; delež bolnikov, ocenjenih, da so dosegli LLN, s hudo limfopenijo v izhodišču vračanja (RBL); bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni**

Število bolnikov s hudo limfopenijo <sup>a</sup> , pri katerih obstaja tveganje	Izhodišče N = 18	12. teden N = 6	24. teden N = 4
Delež, ki je dosegel LLN (95-% IZ)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

<sup>a</sup> Bolniki z ALC < 500 celic/mm<sup>3</sup> v RBL; bolniki z dolgotrajno hudo limfopenijo so izključeni.

Klinična učinkovitost in varnost

Diroksimelfumarat in dimetilfumarat se po peroralnem dajanju z esterazami hitro, še preden vstopita v sistemski obtok, presnovita v isti presnovek monometilfumarat. Z analizo izpostavljenosti monometilfumaratu je bila prikazana PK-primerljivost diroksimelfumarata z dimetilfumaratom (glejte poglavje 5.2), zato se pričakuje, da bosta profila učinkovitosti podobna.

*Klinične študije z dimetilfumaratom*

Izvedeni sta bili dve, 2-letni randomizirani dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (DEFINE s 1.234 bolniki in CONFIRM s 1.417 bolniki) bolnikov z RRMS. Bolniki s progresivnimi oblikami MS v ti študiji niso bili vključeni.

Učinkovitost (glejte spodnjo preglednico) in varnost so dokazali pri bolnikih z razširjeno lestvico stopnje prizadetosti (EDSS, Expanded Disability Status Scale) z rezultati od 0 do vključno 5, ki so imeli vsaj 1 recidiv v letu pred randomizacijo, ali pri katerih je magnetnoresonančno slikanje (MRS), opravljeno 6 tednov pred randomizacijo, pokazalo vsaj eno lezijo, vidno z gadolinijem (Gd+). Študija CONFIRM je bila slepa za ocenjevalca (tj. za zdravnika v študiji/raziskovalca, ki je ocenjeval odziv na zdravljenje v okviru študije) in je kot primerjalno zdravilo uporabila glatiramer acetat.

V študiji DEFINE so imeli bolniki naslednje mediane vrednosti za izhodiščne karakteristike: starost 39 let, trajanje bolezni 7,0 let, rezultat po EDSS 2,0. Poleg tega je imelo 16 % bolnikov rezultat po EDSS > 3,5, 28 % jih je imelo ≥ 2 recidiva v predhodnem letu in 42 % se jih je predhodno zdravilo z drugimi odobrenimi oblikami zdravljenja MS. V kohorti MRS je imelo 36 % bolnikov, ki so vstopali v študijo, lezije Gd+ ob izhodišču (povprečno število lezij Gd+ 1,4).

V študiji CONFIRM so imeli bolniki naslednje mediane vrednosti za izhodiščne karakteristike: starost 37 let, trajanje bolezni 6,0 let, rezultat po EDSS 2,5. Poleg tega je imelo 17 % bolnikov rezultat po EDSS > 3,5, 32 % jih je imelo ≥ 2 recidiva v predhodnem letu in 30 % se jih je predhodno zdravilo z drugimi odobrenimi oblikami zdravljenja MS. V kohorti MRS je imelo 45 % bolnikov, ki so vstopali v študijo, lezije Gd+ ob izhodišču (povprečno število lezij Gd+ 2,4).

V primerjavi s placebom so imeli bolniki, zdravljeni z dimetilfumaratom, klinično pomembno in statistično značilno zmanjšanje primarnega opazovanega dogodka v študiji DEFINE, delež bolnikov z

recidivom pri 2 letih; in primarni opazovani dogodek v študiji CONFIRM, letni delež recidiva (ARR-annualised relapse rate) pri 2 letih.

ARR v študiji CONFIRM je bil 0,286 za glatiramer acetat in 0,401 za placebo, kar ustreza zmanjšanju za 29 % (p = 0,013).

	DEFINE		CONFIRM		
	placebo	dimetilfumara t 240 mg dvakrat na dan	placebo	dimetilfumara t 240 mg dvakrat na dan	glatiramer acetat
<b>Klinični opazovani dogodki<sup>a</sup></b>					
Št. bolnikov	408	410	363	359	350
Letni delež recidiva	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Razmerje pogostnosti (95-% IZ)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Delež recidiva	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Razmerje tveganj (95-% IZ)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Delež z 12-tedenskim potrjenim napredovanjem bolezni	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Razmerje tveganj (95-% IZ)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Delež s 24-tedenskim potrjenim napredovanjem bolezni	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Razmerje tveganj (95-% IZ)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
<b>Opazovani dogodki na MRS<sup>b</sup></b>					
Št. bolnikov	165	152	144	147	161
Povprečno število (mediana) novih ali na novo povečanih lezij T2 v 2 letih	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Povprečno razmerje lezij (95-% IZ)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Povprečno število (mediana) lezij Gd pri 2 letih	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Razmerje obetov (95-% IZ)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Povprečno število (mediana) novih hipointenzivnih lezij T1 v 2 letih	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Povprečno razmerje lezij (95-% IZ)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

<sup>a</sup>Vse analize kliničnih opazovanih dogodkov so bile z namenom zdravljenja; <sup>b</sup>MRS-analiza je uporabljala kohorto MRS

\*vrednost P < 0,05; \*\*vrednost P < 0,01; \*\*\*vrednost P < 0,0001; #ni statistično značilno

V odprto, nenadzorovano, 8-letno podaljšano študijo (ENDORSE) je bilo vključenih 1.736 primernih RRMS bolnikov iz osrednjih študij (DEFINE in CONFIRM). Primarni cilj študije je bil oceniti dolgoročno varnost dimetilfumarata pri bolnikih z RRMS. Od 1736 bolnikov jih je bila približno polovica (909, 52 %) zdravljenih 6 let ali dlje. Z 240 mg dimetilfumarata dvakrat na dan so zdravili 501 bolnikov v vseh 3 študijah, 249 bolnikov, ki so bili prej v študijah DEFINE in CONFIRM zdravljeni s placebom, pa so v študiji ENDORSE zdravili z 240 mg dvakrat na dan. Bolnike, ki so se neprekinjeno zdravili dvakrat na dan, so zdravili do 12 let.

V študiji ENDORSE več kot polovica bolnikov, zdravljenih z 240 mg dimetilfumarata dvakrat na dan, ni doživela recidiva. Za bolnike, ki so se neprekinjeno zdravili dvakrat na dan v vseh 3 študijah, je bila prilagojena vrednost ARR 0,187 (95-% IZ: 0,156, 0,224) v študijah DEFINE in CONFIRM ter 0,141 (95-% IZ: 0,119, 0,167) v študiji ENDORSE. Za bolnike, ki so bili prej zdravljeni s placebom, se je prilagojena vrednost ARR zmanjšala z 0,330 (95-% IZ: 0,266, 0,408) v študijah DEFINE in CONFIRM na 0,149 (95-% IZ: 0,116, 0,190) v študiji ENDORSE.

V študiji ENDORSE večina bolnikov (> 75 %) ni imela potrjenega napredovanja bolezni (merjeno kot 6-mesečno trajno napredovanje bolezni). Združeni rezultati iz treh študij kažejo, da so imeli bolniki, zdravljeni z dimetilfumaratom, konsistentne in nizke stopnje potrjenega napredovanja bolezni z rahlim povečanjem povprečja rezultatov EDSS v študiji ENDORSE. Ocenjevanja z MRS (do 6. leta, vključno s 752 bolniki, ki so bili prej vključeni v MRS-kohorto študij DEFINE in CONFIRM) so pokazala, da večina bolnikov (približno 90 %) ni imela lezij, vidnih z Gd. V 6 letih je letno prilagojeno povprečno število novih ali na novo povečanih lezij T2 in novih lezij T1 ostalo nizko.

Učinkovitost pri bolnikih z zelo aktivno boleznijo:

V študijah DEFINE in CONFIRM so v podskupini bolnikov z zelo aktivno boleznijo opazili učinke stalnega zdravljenja na recidive, medtem ko učinek glede na čas pri 3-mesečnem trajnem napredovanju bolezni ni bil jasno dokazan. Zaradi zasnovne študije je bila zelo aktivna bolezen opredeljena kot sledi:

- bolniki z 2 ali več recidivi v enem letu ali z eno ali več lezij, vidnih z Gd pri MRS možganov (n = 42 za DEFINE; n = 51 za CONFIRM), ali
- bolniki, ki se niso odzivali na poln in ustrezen cikel (vsaj eno leto zdravljenja) z beta-interferoni, ki so imeli v preteklem letu vsaj 1 recidiv, medtem ko so se zdravili, in ki so imeli vsaj 9 T2-hiperintenzivnih lezij na MRS možganov ali vsaj 1-lezijo, vidno z Gd, ali bolniki, ki so v preteklem letu imeli nespremenjeno ali večje število lezij v primerjavi s prejšnjima 2 letoma (n = 177 za DEFINE; n = 141 za CONFIRM).

#### *Klinične študije z zdravilom Vumerity*

Gastrointestinalno prenašanje diroksimelfumarata so ocenjevali v randomizirani, multicentrični študiji 3. faze (EVOLVE-MS-2) pri 504 odraslih bolnikih z RRMS. Študija je vključevala 5-tedensko dvojno slepo obdobje zdravljenja z dvema krakoma. Bolniki so imeli 1-tedensko titracijsko obdobje, nato pa so bili randomizirani (1:1) v skupini, ki sta prejemale diroksimelfumarat 462 mg dvakrat na dan (n = 253) ali dimetilfumarat 240 mg dvakrat na dan (n = 251). Bolniki so imeli naslednje mediane vrednosti za izhodiščne karakteristike: starost 44 let, trajanje bolezni 6,0 let, rezultat po EDSS 2,5. V tej študiji je bilo gastrointestinalno prenašanje preučevano s pomočjo lestvice posameznih gastrointestinalnih simptomov in njihovega vpliva (IGISIS, Individual GI Symptom and Impact Scale), s katero so ocenjevali incidenco, jakost, nastop, trajanje in funkcionalni vpliv petih posameznih gastrointestinalnih simptomov: navzea, bruhanje, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v spodnjem delu trebuha in driska.

Opazena celokupna pogostnost prebavnih neželenih učinkov je bila 34,8 % pri bolnikih, zdravljenih z diroksimelfumaratom, in 49,0 % pri bolnikih, zdravljenih z dimetilfumaratom. Skupna stopnja prekinitve zdravljenja je bila 1,6 % oz. 6,0 % za diroksimelfumarat oz. dimetilfumarat. Prekinitve zdravljenja zaradi gastrointestinalnega prenašanja je bila 0,8 % oz. 4,8 % za diroksimelfumarat oz. dimetilfumarat. Neželeni učinki na prebavilih zaradi zdravljenja s pogostnostjo  $\geq 5$  % za diroksimelfumarat oz. dimetilfumarat, so bili: driska (15,4 % oz. 22,3 %), navzea (14,6 % oz. 20,7 %),



bolečine v zgornjem delu trebuha (6,7 % oz. 15,5 %), bolečine v trebuhu (6,3 % oz. 9,6 %), bolečine v spodnjem delu trebuha (5,9 % oz. 6,8 %) in bruhanje (3,6 % oz. 8,8 %).

### Pediatrična populacija

Učinkovitost zdravila Vumerity pri pediatričnih bolnikih še ni bila dokazana.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Vumerity za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje MS (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Peroralno uporabljen diroksimelfumarat je predmet hitre predsistemske hidrolize z esterazami, kjer se primarno pretvori v aktivni presnovek, monometilfumarat, in glavni neaktivni presnovek HES. Po peroralni uporabi diroksimelfumarata v plazmi ni mogoče določiti. Zato so vse farmakokinetične analize za diroksimelfumarat izvedli s koncentracijami monometilfumarata v plazmi.

Farmakokinetične podatke so pridobili iz 10 kliničnih študij z zdravimi prostovoljci, 2 študij z bolniki z MS in populacijskimi analizami PK. Farmakokinetična ocena je dokazala, da je izpostavljenost monometilfumaratu po peroralnem dajanju 462 mg diroksimelfumarata in 240 mg dimetilfumarata pri odraslih bioekvivalentna. Za diroksimelfumarat se tako pričakuje podoben celokupni profil varnosti in učinkovitosti kot za dimetilfumarat.

### Absorpcija

Mediana  $T_{max}$  monometilfumarata je 2,5 do 3 ure. Najvišja plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) in skupna izpostavljenost (AUC) sta se v preučevanem razponu odmerka zvišala sorazmerno z odmerkom (49 mg do 980 mg). Po dajanju diroksimelfumarata 462 mg dvakrat na dan pri bolnikih z MS v študiji EVOLVE-MS-1 je bila srednja vrednost  $C_{max}$  monometilfumarata 2,11 mg/l. Srednja vrednost  $AUC_{last}$  po jutranjem odmerku je bila 4,15 mg.h/l. Povprečna dnevna vrednost AUC ( $AUC_{ss}$ ) monometilfumarata v stanju dinamičnega ravnotežja je bila ocenjena na 8,32 mg.h/L pri bolnikih z MS.

Sočasno dajanje diroksimelfumarata z visokokaloričnim obrokom, bogatim z maščobami, ni vplivalo na AUC monometilfumarata, vendar pa je povzročilo približno 44-% zmanjšanje  $C_{max}$  v primerjavi z jemanjem na tešče. Vrednost  $C_{max}$  monometilfumarata pri obrokih z nizko in srednjo vsebnostjo maščob je bila zmanjšana za približno 12 oz. 25 %.

Hrana nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost monometilfumaratu. Zato se lahko zdravilo Vumerity jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve ( $V_d$ ) za monometilfumarat je med 72 l in 83 l pri zdravih preiskovancih po dajanju diroksimelfumarata. Vezava monometilfumarata na človeške plazemske beljakovine je bila manj kot 25 % in ni bila odvisna od koncentracije.

### Biotransformacija

Predn diroksimelfumarat doseže sistemski obtok, se pri ljudeh obsežno presnovi z esterazami, ki so prisotne povsod v prebavilih, krvi in tkivu. Esterazna presnova diroksimelfumarata tvori predvsem monometilfumarat, aktivni presnovek, in HES, neaktivni presnovek.

Nadalje se monometilfumarat presnovi z esterazami, temu pa sledi cikel trikarboksilne kisline (TCA) brez sodelovanja sistema citokroma P450 (CYP). Fumarna in citronska kislina ter glukoza so presnovki, ki nastanejo pri presnovi monometilfumarata v plazmi.

## Izločanje

Monometilfumarat se izloča predvsem kot ogljikov dioksid v izdihanem zraku, pri čemer so v urinu zgolj sledi. Končni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) monometilfumarata je približno 1 ura, pri več odmerkih diroksimelfumarata pa ni prišlo do kopičenja plazemske izpostavljenosti monometilfumarata. V študiji z dimetilfumaratom je bilo izdihovanje  $\text{CO}_2$  določeno kot glavna pot izločanja dimetilfumarata, ki predstavlja 60 % odmerka. Izločanje skozi ledvice in z blatom sta sekundarni poti izločanja, pri čemer prva predstavlja 15,5 % in druga 0,9 % odmerka.

HES se izloča iz plazme s  $t_{1/2}$  10,7 do 14,8 ur. HES se izloča predvsem z urinom.

## Linearnost

Izpostavljenost monometilfumaratu se z enkratnimi in večkratnimi odmerki v preučnem razponu odmerkov od 49 mg do 980 mg poveča približno sorazmerno z odmerkom.

## Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Telesna masa je glavna sospremenljivka pri izpostavljenosti monometilfumaratu, ki poveča  $C_{\max}$  in AUC pri udeležencih z nižjo telesno maso po dajanju diroksimelfumarata. Vpliv na merila varnosti in učinkovitosti, ki se ocenjujejo v kliničnih študijah, ni bil opazen. Zato prilagoditve odmerka na podlagi telesne mase niso zahtevane.

Spol in starost nista klinično pomembno vplivala na  $C_{\max}$  in AUC diroksimelfumarata. Farmakokinetike pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso preučili.

## *Pediatrična populacija*

Farmakokinetičnega profila monometilfumarata po dajanju diroksimelfumarata niso preučevali. Farmakokinetični parametri monometilfumarata po dajanju diroksimelfumarata so povezani s telesno maso. Zato se pričakuje, da bo isti odmerek privedel do višje izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih, ki imajo v primerjavi z odraslimi manjšo telesno maso. Farmakokinetični profil dimetilfumarata v odmerku 240 mg dvakrat na dan so ocenjevali v majhni odprti nekontrolirani študiji pri bolnikih z RRMS, starih od 13 do 17 let ( $n = 21$ ). Farmakokinetika dimetilfumarata pri teh mladostniških bolnikih je bila podobna farmakokinetiki, ki so jo predhodno ugotovili pri odraslih bolnikih.

## *Rasa in etnična pripadnost*

Rasa in etnična pripadnost nimata vpliva na farmakokinetični profil monometilfumarata ali HES po dajanju diroksimelfumarata.

## *Okvara ledvic*

V študiji, ki je proučevala vpliv okvare ledvic na farmakokinetični profil diroksimelfumarata, preiskovanci z blago (eGFR 60-89 ml/min/1,73 cm<sup>3</sup>), zmerno (eGFR 30-59 ml/min/1,73 cm<sup>3</sup>) ali hudo (oGFR < 30 ml/min/1,73 cm<sup>3</sup>) okvaro ledvic niso imeli klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti MMF. Vendar pa se je izpostavljenost HES pri blagi, zmerni ali hudi okvari ledvic povečala za 1,3-, 1,8-, oz. 2,7-krat (glejte poglavje 4.8). Ni podatkov o dolgoročni uporabi diroksimelfumarata pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

## *Okvara jeter*

Ker diroksimelfumarat in monometilfumarat presnavljajo esterase brez udeležbe sistema CYP450, ocene farmakokinetike pri posameznikih z okvaro jeter niso izvedli (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

#### Toksikologija

Toksičnost za ledvice pri podganah in opicah je vključevala tubularno degeneracijo/nekrozo z regeneracijo, tubularno hipertrofijo in/ali intersticijsko fibrozo, povečano maso ledvic in spremembe v kliničnih patoloških parametrih (prostornina urina, specifična masa in biološki označevalci poškodb ledvic). V študijah kronične toksičnosti so neželene učinke na ledvicah opazili pri izpostavljenosti monometilfumaratu, ki je bila enaka vrednosti AUC največjega priporočenega odmerka (MRHD) diroksimelfumarata pri ljudeh.

Toksičnost za prebavila pri miših in podganah se je kazala kot hiperplazija sluznice in hiperkeratoza ne-žleznega dela želodca (predželodec) in dvanajsternika.. Pri opicah se je slabo prenašanje v prebavilih kazalo v obliki emeze/bruhanja, odvisnega od odmerka, draženja želodca, krvavitve in vnetja, pa tudi driske. Te ugotovitve so opazili pri izpostavljenosti monometilfumaratu, ki je bila vsaj 2-kratnik vrednosti AUC pri MRHD diroksimelfumarata.

Srčno vnetje in nekrozo so opazili pri treh podganjih samcih v 91-dnevni študiji toksičnosti pri izpostavljenosti monometilfumaratu, ki je bila 4-kratnik vrednosti AUC pri MRHD diroksimelfumarata. Te pojave na srcu so opazili tudi v drugih študijah toksičnosti pri podganah, vključno z nezdravljeno kontrolno skupino, ne pa tudi pri opicah. Zato verjetno predstavljajo ta srčna vnetja poslabšanje pogostih osnovnih lezij pri podganah in nimajo pomena za ljudi.

Delno reverzibilna fizealna displazija proksimalne in distalne stegenice in proksimalne golenice je bila opažena pri opicah v 91-dnevni študiji toksičnosti pri izpostavljenosti monometilfumaratu, ki je bila 15-kratnik vrednosti AUC pri MRHD diroksimelfumarata. Toksičnost za kosti je lahko povezana s predpubertetno starostjo opic, saj je bil razvoj kosti okvarjen tudi pri mladih podganah (glejte spodaj), česar pa v kronični študiji na opicah ali pri zrelih odraslih podganah pri manjših odmerkih niso opazili. Ugotovitve za kosti imajo omejen pomen pri odraslih bolnikih pri terapevtskem odmerku.

Testikularno toksičnost, sestavljeno iz minimalne degeneracije germinalnega epitelijskega, povečane pojavnosti orjaških spermatidov, blagega zmanjšanja spermatidov v tubularnem epiteliju in zmanjšanja mase testisov, so opazili pri sorojcih divjega tipa miši *rasH2*. Ti izsledki so se pojavili pri izpostavljenosti monometilfumaratu, ki je bila 15-kratnik AUC pri MRHD diroksimelfumarata, kar kaže na omejen pomen za človeka pri terapevtskem odmerku.

#### Genotoksičnost

Študije *in vitro* in *in vivo* z diroksimelfumaratom niso podale dokazov za klinično pomemben genotoksični potencial.

#### Karcinogeneza

Diroksimelfumarat so preskušali v transgenem biološkem testu s transgenimi mišmi *rasH2* in 2-letnem biološkem testu s podganami. Diroksimelfumarat ni bil karcinogen v transgenih miših in podganjih samicah, vendar pa je pri 150 mg/kg/dan povečal incidenco adenomov Leydigovih celic testisov pri podganjih samcih (izpostavljenost monometilfumaratu je bila približno 2-krat večja od vrednosti AUC pri MRHD). Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Diroksimelfumarat ni vplival na plodnost podganjih samic in samcev pri izpostavljenosti monometilfumaratu, ki je bila približno 7-kratnik vrednosti AUC pri MRHD diroksimelfumarata.

Pri podganah, ki so peroralno prejemale diroksimelfumarat med obdobjem organogeneze v odmerkih 40, 100 in 400 mg/kg/dan so opazili nižjo telesno maso plodu in spremembe osifikacije skeleta plodu pri odmerku diroksimelfumarata 400 mg/kg/dan, ki je bil za mater toksičen. Izpostavljenost pri

vrednosti NOAEL je bila približno 2-kratnik AUC monometilfumarata pri MRHD diroksimelfumarata.

Pri kuncih, ki so peroralno prejeli diroksimelfumarat med obdobjem organogeneze v odmerkih 50, 150 in 350 mg/kg/dan je prišlo do povečanja skeletnih malformacij (anomalija centralnega vretenca, hudo neravna(e) prsničica(e) in anomalija vretenc s povezano anomalijo rebra) pri odmerku  $\geq 150$  mg/kg/dan. Pri 350 mg/kg/dan je prišlo tudi do povečanih skeletnih sprememb, abortusov, višjih izgub po implantaciji in ustreznega zmanjšanja viabilnosti plodu, ki so morda povezani s toksičnostjo za mater. Izpostavljenost pri vrednosti NOAEL je bila približno 2-kratnik AUC monometilfumarata pri MRHD diroksimelfumarata. Pomen skeletnih malformacij za ljudi trenutno ni znan.

V študiji pre- in postnatalnega razvoja so pri brejih podganah, ki so prejemale diroksimelfumarat pri peroralnih odmerkih 40, 100 ali 400 mg/kg/dan med gestacijo do poroda in laktacije opazili zmanjšano telesno maso matere/pridobivanje telesne mase in uživanje hrane, kar je bilo povezano z nižjo porodno maso mladičev in zmanjšano telesno maso/pridobivanjem telesne mase. Izpostavljenost pri vrednosti NOAEL je bila približno 3-kratnik AUC monometilfumarata pri MRHD diroksimelfumarata.

### Toksičnost pri mladih živalih

V študijah toksičnosti pri mladih podganah so diroksimelfumarat dajali peroralno od 25. postnatalnega dneva (PND) do 63. PND, kar ustreza približno 2-3 letom starosti do pubertete pri ljudeh. Poleg toksičnosti za ciljne organe v ledvicah in ne-žlezem želodcu so opazili neželene učinke na kosti, med drugim manjšo velikost, maso in gostoto stegenice in spremembe geometrije kosti. Povezava kostnih učinkov z manjšo telesno maso je možna, vendar vključenosti neposrednega učinka ni mogoče izključiti. Izpostavljenost pri vrednosti NOAEL je bila približno 1,4-kratnik AUC monometilfumarata pri MRHD diroksimelfumarata za odrasle bolnike. Izsledki na kosteh imajo pri odraslih bolnikih omejen pomen. Pomen za pediatrične bolnike ni znan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer 1:1, tip A  
krospovidon tipa A  
celuloza, mikrokristalna  
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni  
trietilcitrat  
smukec  
magnezijev stearat

#### Ovoj kapsule

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
kalijev klorid  
karagenan

#### Natis na kapsuli (črno črnilo)

šelak  
kalijev hidroksid  
črni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenke iz HDPE s polipropilensko, z za otroke varno zaporko in sušilnim sredstvom iz silikagela.

Velikost pakiranja:

Pakiranja po 120 (1 plastenka) ali 360 (3 plastenke) gastrozistentnih trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/21/1585/001

EU/1/21/1585/002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. november 2021

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Vumerity 231 mg gastrorezistentne trde kapsule  
diroksimelfumarat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 231 mg diroksimelfumarata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 gastrorezistentnih trdih kapsul  
360 gastrorezistentnih trdih kapsul (3 x 120)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Ne drobite ali žvečite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/21/1585/001 120 gastrozistentnih trdih kapsul  
EU/1/21/1585/002 360 gastrozistentnih trdih kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Vumerity

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**NALEPKA NA PLASTENKI**

**1. IME ZDRAVILA**

Vumerity 231 mg gastrorezistentne trde kapsule  
diroksimelfumarat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 231 mg diroksimelfumarata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 gastrorezistentnih trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Ne drobite ali žvečite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/21/1585/001 120 gastrorezistentnih trdih kapsul  
EU/1/21/1585/002 360 gastrorezistentnih trdih kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Vumerity 231 mg gastrorezistentne trde kapsule diroksimelfumarat

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Vumerity in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vumerity
3. Kako jemati zdravilo Vumerity
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vumerity
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Vumerity in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Vumerity**

Zdravilo Vumerity vsebuje učinkovino diroksimelfumarat.

##### **Za kaj se uporablja zdravilo Vumerity**

Zdravilo Vumerity se uporablja za zdravljenje recidivno-remitentne multiple skleroze (MS) pri odraslih bolnikih.

MS je dolgotrajno stanje, pri katerem imunski sistem (naravni obrambni sistem telesa) ne deluje pravilno in napada dele osrednjega živčnega sistema (možgane, hrbtenjačo in vidni živec), kar povzroča vnetje, ki poškoduje živce in ovojnico okoli njih. Za recidivno-remitentno MS so značilni ponavljajoči se napadi (recidivi) na živčni sistem. Simptomi se med bolniki razlikujejo, vendar običajno vključujejo težave s hojo, težave z ravnotežjem in težave z vidom (npr. zamegljen ali dvojni vid). Ti simptomi lahko povsem izginejo, ko recidiv mine, vendar pa lahko nekatere težave ostanejo.

##### **Kako deluje zdravilo Vumerity**

Zdravilo naj bi delovalo tako, da poveča delovanje beljakovine, imenovane 'Nrf2', ki uravnava nekatere gene, ki proizvajajo 'antioksidante', ki ščitijo celice pred poškodbami. To pomaga nadzorovati aktivnost imunskega sistema in zmanjšati poškodbe možganov in hrbtenjače.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vumerity**

##### **Ne jemljite zdravila Vumerity**

- če ste alergični na diroksimelfumarat, sorodne snovi (imenovane fumarati ali estri fumarne kisline) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če sumite, da imate redko možgansko okužbo, imenovano progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), ali če vam je bila potrjena PML.

## Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Vumerity lahko vpliva na **število belih krvničk**, vaše **ledvice** in **jetra**. Preden boste začeli jemati zdravilo Vumerity, bo zdravnik opravil krvne preiskave, da določi število belih krvničk, in preveril, ali vaše ledvice in jetra pravilno delujejo. Zdravnik bo te preiskave opravljal periodično med zdravljenjem. Če se število vaših belih krvničk med zdravljenjem zmanjša, lahko zdravnik razmisli o dodatnih testih ali ustavi zdravljenje.

Če menite, da se vaša MS poslabšuje (npr. šibkost ali spremembe vida) ali če opazite nove simptome, se takoj posvetujte z zdravnikom, ker so to lahko simptomi redke možganske okužbe, imenovane progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). PML je resna bolezen, ki lahko povzroči hudo prizadetost ali smrt. Preberite informacije o »PML in zmanjšanem številu limfocitov« v 4. poglavju tega navodila.

Pred začetkom jemanja zdravila Vumerity **se posvetujte z zdravnikom**, če imate:

- resno **okužbo** (kot je pljučnica),
- hudo bolezen **ledvic**,
- hudo bolezen **jeter**,
- bolezen **želodca** ali **črevesja**,

Vročinsko obilvanje (rdečina obraza in telesa) je pogost neželeni učinek. Resno vročinsko obilvanje z dodatnimi simptomi je lahko znak hude alergijske reakcije in so ga opazili pri manjšem številu bolnikov – glejte »Hude alergijske reakcije« v poglavju 4 tega navodila. Pogovorite se z zdravnikom, če vam vročinsko obilvanje povzroča težave, saj vam lahko zdravnik morda predpiše zdravilo, ki bo zdravilo ta pojav.

Zdravilo Vumerity lahko povzroči resno alergijsko reakcijo, znano kot preobčutljivostna reakcija. Poznati morate vse pomembne znake in simptome, na katere morate biti pozorni med jemanjem zdravila Vumerity. Preberite informacije »Hude alergijske reakcije« v poglavju 4 tega navodila.

Pri zdravljenju z zdravilom Vumerity se lahko pojavi pasovec (*herpes zoster*). V nekaterih primerih je prišlo do resnih zapletov. Če sumite, da imate kakršne koli simptome pasovca, o tem **takoj obvestite zdravnika**. Navedeni so v poglavju 4 tega navodila.

O redkem, a resnem ledvičnem obolenju (Fanconijev sindrom) so poročali v povezavi z zdravili, ki vsebujejo sorodne učinkovine (dimetilfumarat v kombinaciji z drugimi estri fumarne kisline). Če opazite, da odvajate več urina, da ste bolj žejni in pijete več kot običajno, ali če se vam zdi, da imate slabšo mišično moč, ste si zlomili kost ali čutite bolečine, se čim prej pogovorite z zdravnikom, ki bo ta stanja podrobneje preučil.

## Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, saj so izkušnje glede varnosti in učinkovitosti zdravila Vumerity pri tej populaciji omejene.

## Druga zdravila in zdravilo Vumerity

**Obvestite zdravnika ali farmacevta**, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še zlasti:

- zdravila, ki vsebujejo **estre fumarne kisline** (fumarate),
- **zdravila, ki vplivajo na imunski sistem telesa**, vključno s **kemoterapijo**, **imunosupresivnimi zdravili** in **drugimi zdravili za zdravljenje MS**,
- **zdravila, ki vplivajo na ledvice**, vključno z nekaterimi **antibiotiki** (kot so *aminoglikozidi*, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb), **tablete za odvajanje vode** (*diuretiki*), **nekatero vrste zdravil proti bolečini** (kot je ibuprofen in druga podobna protivnetna zdravila in zdravila, ki jih kupite brez zdravniškega recepta) in zdravila, ki vsebujejo **litij**.



- Jemanje zdravila Vumerity z določenimi vrstami cepiv (*živa cepiva*) lahko povzroči, da pride do okužbe, zato se je treba temu izogibati. Zdravnik vam bo svetoval glede tega, ali morate prejeti druge vrste cepiv (*neživa cepiva*).

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

#### Nosečnost

Če ste noseči, ne uporabljajte zdravila Vumerity, če se o tem niste pogovorili z zdravnikom. Zdravilo Vumerity namreč lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Če ste v rodni dobi, morate uporabljati zanesljivo kontracepcijo.

#### Dojenje

Ni znano, ali se diroksimelfumarat ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali morate prenehati z dojenjem ali jemanjem zdravila Vumerity. To pomeni pretehtanje koristi dojenja za vašega otroka in koristi zdravljenja za vas.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni pričakovano, da bi zdravilo Vumerity vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **3. Kako jemati zdravilo Vumerity**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

### **Začetni odmerek**

Priporočeni začetni odmerek je 231 mg (ena kapsula) dvakrat na dan. Ta začetni odmerek jemljite prvih 7 dni, nato pa jemljite vzdrževalni odmerek.

### **Vzdrževalni odmerek**

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 462 mg (dve kapsuli) dvakrat na dan.

Zdravilo Vumerity je za peroralno uporabo.

Vsako kapsulo pogoltnite celo z nekaj vode. Kapsule ne drobite, žvečite ali posipajte vsebine po hrani, saj lahko to poveča nekatere neželene učinke.

Zdravilo Vumerity lahko vzamete z obrokom ali na prazen želodec. Če imate neželene učinke, kot so vročinsko obilvanje ali težave z želodcem, lahko jemanje zdravila s hrano zmanjša te simptome.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vumerity, kot bi smeli**

Če ste vzeli preveč kapsul, **se takoj posvetujte z zdravnikom**. Morda boste imeli neželene učinke, podobne opisanim spodaj, v poglavju 4.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Vumerity**

**Ne vzemite dvojnega odmerka**, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če so do naslednjega načrtovanega odmerka še vsaj 4 ure, lahko izpuščeni odmerek vzamete. V nasprotnem primeru izpuščeni odmerek preskočite in naslednji načrtovani odmerek vzemite kot običajno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### **Resni neželeni učinki**

##### **PML in nizko število limfocitov**

Pogostnosti PML ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov (neznana).

Zdravilo Vumerity lahko zmanjša število limfocitov (vrsta belih krvnih celic). Če imate dlje časa majhno število belih krvnih celic, se lahko poveča tveganje za okužbo, kar vključuje tudi redko okužbo možganov, imenovano progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). PML lahko povzroči hudo prizadetost ali smrt. PML se je pojavila po 1 do 5 letih zdravljenja s sorodnim zdravilom dimetilfumaratom, zato mora zdravnik še naprej spremljati vaše bele krvne celice med zdravljenjem, vi pa morate biti pozorni na morebitne simptome PML, kot je opisano spodaj. Tveganje za PML je lahko večje, če ste že vzeli zdravilo, ki zavira imunski sistem vašega telesa.

Simptomi PML so lahko podobni simptomom recidiva MS. Simptomi lahko vključujejo novo nastalo ali poslabšano oslabeleost ene strani telesa, okornost, spremembe vida, mišljenja in spomina, zmedenost in osebnostne spremembe ali težave z govorom in komuniciranjem, ki lahko trajajo dlje kot nekaj dni.

Če imate občutek, da se med zdravljenjem z zdravilom Vumerity vaša MS slabša ali opazite nove simptome, je zelo pomembno, da se čim prej posvetujete z zdravnikom. O zdravljenju se pogovorite s svojim partnerjem ali negovalcem. Razvijajo se lahko simptomi, ki jih sami ne opazite.

**→ Če imate katerega koli od teh simptomov, takoj pokličite zdravnika**

##### **Hude alergijske reakcije**

Pogostnosti hudih alergijskih reakcij ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov (neznana).

Vročinsko oblivanje je zelo pogost neželeni učinek. Če pa rdečino spremlja rdeč izpuščaj ali koprivnica **in** dobite enega od naslednjih simptomov:

- oteklost obraza, ustnic, ust, ali jezika (*angioedem*),
- sopenje, težave z dihanjem ali zasoplost (*dispnea, hipoksija*),
- omotica ali izguba zavesti (*hipotenzija*),

potem to utegne predstavljati hudo alergijsko reakcijo (*anafilaksijo*).

**→ Takoj morate prenehati jemati zdravilo Vumerity in poklicati zdravnika**

## Drugi neželeni učinki

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- rdečina obraza ali občutek toplote telesa, vročine, pekoč občutek ali občutek srbenja (*vročinsko oblikvanje*),
- redko blato (*driska*),
- siljenje na bruhanje (*navzea*),
- trebušna bolečina ali krči,

Neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi ali seča

- snovi, imenovane ketoni, ki v telesu nastajajo naravno, se med jemanjem zdravila Vumerity zelo pogosto pojavijo v testih urina,
- nizke ravni belih krvničk (*limfopenija, levkopenija*) v krvi. Zmanjšano število belih krvnih celic lahko pomeni, da je vaše telo manj sposobno, da se bori proti okužbam. Če imate resno okužbo (kot je pljučnica), se takoj pogovorite z zdravnikom.

O obvladovanju teh neželenih učinkov se **pogovorite z zdravnikom**. Zdravnik lahko vaš odmerek zmanjša. Ne zmanjšajte svojega odmerka, razen če vam je zdravnik tako naročil.

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- vnetje sluznice črevesja (*gastroenteritis*),
- bruhanje,
- slaba prebava (*dispepsija*),
- vnetje želodčne sluznice (*gastritis*),
- prebavne motnje (*gastrointestinalne motnje*),
- pekoč občutek,
- vročinski oblivi, občutek vročine,
- srbeča koža (*pruritus*),
- izpuščaji,
- rožnate ali rdeče lise na koži (*eritem*),
- izpadanje las in dlak (*alopecija*).

Neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi ali seča

- beljakovine (*albumin*) v seču (*proteinurija*),
- zvišanje ravni jetrnih encimov (*ALT, AST*) v krvi.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijske reakcije (*preobčutljivost*),
- zmanjšanje števila trombocitov.

**Neznana** (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- poškodbe jeter zaradi zdravil in zvišanje ravni jetrnih encimov, izmerjenih s krvnimi testi (*ALT ali AST v kombinaciji z bilirubinom*),
- pasovec (herpes zoster) s simptomi, kot so mehurčki, pekoč občutek, srbenje ali boleča koža, tipično na eni strani zgornjega dela telesa ali obraza, in drugi simptomi, kot so povišana telesna temperatura in šibkost v zgodnjih fazah okužbe, čemur sledi otopelost, srbenje ali rdeči madeži s hudo bolečino,
- izcedek iz nosu (*rinoreja*).

## Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Vumerity

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli poleg oznake "EXP".

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni platenki za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Vumerity

**Učinkovina** je diroksimelfumarat.

Ena kapsula vsebuje 231 mg diroksimelfumarata.

**Druge sestavine** so: vsebina kapsule: metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer 1:1, tip A, krosповidon tipa A, celuloza, mikrokristalna, silicijev dioksid, koloidni, brezvodni, trietilcitrát, smukec, magnezijev stearat; ovoj kapsule: hiperomeloza, titanov dioksid (E171), kalijev klorid, karagenan; natis na kapsuli: črni železov oksid (E172), šelak, kalijev hidroksid.

### Izgled zdravila Vumerity in vsebina pakiranja

Vumerity 231 mg gastrorezistentne trde kapsule so bele, z napisom »DRF 231 mg« s črnim črnilom. Zdravilo Vumerity je na voljo v pakiranjih po 120 ali 360 (3 x 120) kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

### Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ТП ЕВОФАРМА  
Тел: +359 2 962 12 00

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: +372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +3572 2 765715

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel: + 36 1 899 9883

**Malta**

Pharma. MT Ltd.  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

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

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**Latvija**  
Biogen Latvia SIA  
Tel: +371 68 688 158

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.