

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vumerity 231 mg hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård enterokapsel innehåller 231 mg diroximelfumarat (diroximel fumarate).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård enterokapsel

Vit kapsel, storlek 0 (cirka 18 mm lång), märkt med ”DRF 231 mg” i svart bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vumerity är indicerat för behandlingen av vuxna patienter med skovvis förloppande multipel skleros (se avsnitt 5.1 för viktig information om populationer för vilka effekt har fastställts).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas under överinseende av en läkare med erfarenhet av att behandla multipel skleros.

Dosering

Startdosen är 231 mg två gånger dagligen. Efter 7 dagar ökas dosen till den rekommenderade underhållsdosen 462 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

Tillfälliga dosreduktioner till 231 mg två gånger dagligen kan reducera förekomsten av biverkningar i form av hudrodnad och mag-tarmbesvär. Inom 1 månad ska den rekommenderade dosen på 462 mg två gånger dagligen återupptas.

Om en patient glömmer en dos får denne inte ta dubbel dos. Patienten kan endast ta den glömda dosen om det är 4 timmar mellan doserna. I annat fall ska patienten vänta till nästa planerade dos.

Särskilda populationer

Äldre

Baserat på okontrollerade studiedata förefaller säkerhetsprofilen för diroximelfumarat hos patienter i åldern ≥ 55 år vara jämförbar med den hos patienter i åldern < 55 år. I kliniska studier av diroximelfumarat var exponeringen av patienter som var 65 år och äldre begränsad och antal patienter i åldern 65 år och äldre var inte tillräckligt för att avgöra om äldre patienter svarar på ett annorlunda sätt än yngre patienter (se avsnitt 5.2). Baserat på verkningsmekanismen för den aktiva substansen finns det inga teoretiska skäl till att det skulle behövas några dosjusteringar till äldre.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Långsiktig säkerhet för diroximelfumarat har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Diroximelfumarat har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Vumerity hos barn och ungdomar i åldern 10 till < 18 år har ännu inte fastställts.

Det finns ingen relevant användning av Vumerity för barn som är under 10 år för indikationen skovvis förlöpande multipel skleros.

Administreringsätt

För oral användning.

Vumerity-kapslarna ska sväljas hela och intakta. Kapslarna ska inte krossas eller tuggas och innehållet ska inte strös över mat eftersom enterobeläggningen på kapseln förhindrar irriterande effekter på tarmen.

Vumerity kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2). För patienter som eventuellt får hudrodnad eller gastrointestinala biverkningar kan tolerabiliteten förbättras om läkemedlet tas tillsammans med mat (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller andra fumarsyrastrar (se avsnitt 4.5).

Misstänkt eller bekräftad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

4.4 Varningar och försiktighet

Diroximelfumarat och dimetylfumarat metaboliseras till monometylfumarat vid oral administrering (se avsnitt 5.2). Riskerna associerade med diroximelfumarat förväntas vara samma som de som har rapporterats för dimetylfumarat även om inte alla risker som räknas upp nedan har noterats specifikt för diroximelfumarat.

Blod-/laborrietester

Förändringar vid laborrietester av njurfunktion har setts i kliniska prövningar hos patienter som behandlats med dimetylfumarat (se avsnitt 4.8). De kliniska betydelseerna av dessa förändringar är okända. Bedömning av njurfunktion (t.ex. kreatinin, ureakväve i blodet och urinanalys) rekommenderas innan behandling med Vumerity inleds, efter 3 och 6 månaders behandling, därefter var sjätte till tolfte månad och när det är kliniskt befogat.

Läkemedelsinducerad leverskada, inklusive förhöjt leverenzym (≥ 3 gånger ULN (upper limit of normal, övre normalgränsen) och förhöjd total bilirubinnivå (≥ 2 gånger ULN) kan orsakas av behandling med dimetylfumarat. Tiden till debut kan vara direkt, flera veckor eller längre. Biverkningarna avklingade efter att behandlingen avbrutits. Bedömning av nivåerna av aminotransaminaser i serum (t.ex. alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT])

och totalt bilirubin rekommenderas före insättande av behandling och under behandling så som är kliniskt motiverat.

Patienter som behandlas med diroximelfumarat kan utveckla lymfopeni (se avsnitt 4.8). Innan behandling inleds ska ett aktuellt komplett blodstatus, inklusive lymfocyter, utföras. Om det visar sig att lymfocyttal är lägre än det normala intervallet ska en grundlig bedömning av möjliga orsaker göras innan behandlingen inleds. Vumerity har inte studerats på patienter med befintligt låga lymfocyttal och försiktighet måste därför iakttas när dessa patienter behandlas. Behandling ska inte inledas hos patienter med svår lymfopeni (lymfocyttal $< 0,5 \times 10^9/l$).

Efter inledd behandling ska ett komplett blodstatus, inklusive lymfocyter, utföras var tredje månad.

På grund av ökad risk för progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) rekommenderas ökad vaksamhet hos patienter med lymfopeni enligt följande:

- Behandlingen ska sättas ut hos patienter med långvarig svår lymfopeni (lymfocyttal $< 0,5 \times 10^9/l$) som pågår i mer än 6 månader.
- Hos patienter med konstant måttligt minskat absolut antal lymfocyter $\geq 0,5 \times 10^9/l$ till $< 0,8 \times 10^9/l$ under mer än 6 månader ska nytta/risken med behandlingen omprövas.
- Hos patienter med lymfocyttal under den lägsta gränsen för normalvärde (LLN, lower limit of normal) definierad enligt det lokala laboratoriets referensområde, rekommenderas regelbundna kontroller av absolut antal lymfocyter. Övriga faktorer som kan öka den individuella PML-risken ytterligare ska tas i beaktande (se avsnittet om PML nedan).

Lymfocyttalen ska följas fram till återhämtning (se avsnitt 5.1). Vid återhämtning och i frånvaro av andra behandlingsalternativ ska besluten om huruvida behandlingen efter behandlingsavbrott med Vumerity ska återupptas eller inte baseras på klinisk bedömning.

Magnetresonanstomografi (MRT)

Innan behandlingen inleds ska det finnas en MRT-undersökning utförd före behandlingsstarten (vanligtvis inom 3 månader) tillgänglig som referens. Behovet av ytterligare MRT-undersökningar ska beaktas i enlighet med nationella och lokala rekommendationer. MRT-undersökning kan betraktas som en del av den ökade vaksamheten när det gäller patienter med ökad risk för PML. Om det finns en klinisk misstanke om PML ska MRT utföras omedelbart i diagnostiskt syfte.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML har rapporterats hos patienter som behandlats med dimetylfumarat (se avsnitt 4.8). PML är en opportunistisk infektion som orsakas av John Cunningham-virus (JCV), vilken kan vara dödlig eller leda till svår funktionsnedsättning.

Fall av PML har förekommit i samband med användning av dimetylfumarat och andra läkemedel som innehåller fumarater vid förekomst av lymfopeni (lymfocyttal under nedre normalgränsen [lower limit of normal, LLN]). Långvarig måttlig till svår lymfopeni förefaller öka risken för PML vid behandling med dimetylfumarat, men risken kan dock inte uteslutas hos patienter med mild lymfopeni.

Ytterligare faktorer som kan bidra till en ökad risk för PML vid lymfopeni är:

- Vumerity-behandlingens varaktighet. Fall av PML har uppkommit efter cirka 1 till 5 års dimetylfumaratbehandling, även om det exakta sambandet med behandlingens varaktighet är okänt.
- signifikant minskat antal CD4+ T- och särskilt CD8+ T-celler, vilka har en avgörande roll för immunförsvaret (se avsnitt 4.8) och
- tidigare immunhämmande eller immunmodulerande behandling (se nedan).

Läkare ska undersöka sina patienter för att avgöra om symtomen tyder på neurologisk dysfunktion och, om så är fallet, huruvida dessa symtom är typiska för MS eller eventuellt kan tyda på PML.

Vid första tecken eller symtom som föranleder misstanke om PML ska Vumerity sättas ut och adekvata diagnostiska undersökningar, inklusive bestämning av JCV-DNA i cerebrospinalvätskan (CSF) genom kvantitativ polymerkedjereaktion (PCR), behöver utföras. Symtomen på PML kan likna ett MS-skov. Typiska symtom förknippade med PML varierar, utvecklas under dagar eller veckor och omfattar progressiv svaghet på en sida av kroppen eller klumpighet i extremiteterna, synrubbingar och förändringar i tänkande, minne och orienteringsförmåga som leder till förvirring och personlighetsförändringar. Läkare ska vara speciellt uppmärksamma på symtom som tyder på PML som patienten kanske inte märker. Patienten ska också uppmanas att informera sin partner eller vårdgivare om behandlingen eftersom de kan upptäcka symtom som patienten själv inte är medveten om.

PML kan endast uppkomma om det föreligger en JCV-infektion. Det ska tas i beaktande att påverkan av lymfopeni på noggrannheten i ett serum anti-JCV-antikroppstest inte har studerats hos patienter som behandlas med dimetylfumarat eller Vumerity. Det ska också noteras att ett negativt anti-JCV-antikroppstest (vid förekomst av normala lymfocyttal) inte utesluter risken för en påföljande JCV-infektion.

Om en patient utvecklar PML måste Vumerity sättas ut permanent.

Föregående behandling med immunsuppressivt eller immunmodulerande läkemedel

Inga studier har utförts för att utvärdera effekt och säkerhet för diroximelfumarat när patienter byter från andra sjukdomsmodifierande läkemedel. Det är möjligt att tidigare immunsuppressiv behandling bidrar till utveckling av PML.

Det har förekommit fall av PML hos patienter som tidigare har behandlats med natalizumab för vilka PML är en etablerad risk. Läkare ska vara medvetna om att fall av PML, som uppträder till följd av nyligen utsatt natalizumab, kanske inte innefattar lymfopeni.

De flesta bekräftade fallen av PML med dimetylfumarat förekom dessutom hos patienter med tidigare immunmodulerande behandling.

När patienter byter från andra sjukdomsmodifierande läkemedel till Vumerity ska halveringstiden och verkningsmekanismen för de andra läkemedlen beaktas för att undvika en additiv immuneffekt samtidigt som risken för reaktivering av MS-sjukdomen minskas. Det rekommenderas att komplett blodstatus kontrolleras innan behandlingen inleds och att regelbundna kontroller görs under behandlingens gång (se ”Blod-/laboratorietester” ovan).

Svårt nedsatt njurfunktion

Den långsiktiga säkerheten för diroximelfumarat har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion. Därför ska försiktighet iakttas när behandling övervägs för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Svårt nedsatt leverfunktion

Diroximelfumarat har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Därför ska försiktighet iakttas när behandling övervägs för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Svår aktiv mag-tarmsjukdom

Diroximelfumarat har inte studerats hos patienter med svår aktiv mag-tarmsjukdom. Därför ska försiktighet iakttas när behandling övervägs för dessa patienter.

Hudrodnad

I pivotala kliniska prövningar med dimetylfumarat fick 3 patienter av totalt 2 560 patienter som behandlades med dimetylfumarat allvarliga hudrodnadssymtom som troligen var överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner. Dessa biverkningar var inte livshotande, men ledde till sjukhusinläggning. Förskrivare och patienter ska vara vaksamma på denna risk i händelse av svåra hudrodnadsreaktioner med Vumerity (se avsnitt 4.2, 4.5 och 4.8).

Data från studier av friska frivilliga försökspersoner tyder på att hudrodnad förknippad med dimetylfumarat sannolikt är prostaglandinmedierad. En kort behandling med 75 mg acetylsalicylsyra utan enterobeläggning kan vara fördelaktig för patienter med oacceptabel hudrodnad (se avsnitt 4.5). I två studier av friska frivilliga försökspersoner minskades förekomsten och svårighetsgraden av hudrodnad under doseringsperioden.

Anafylaktiska reaktioner

Fall av anafylaxi/anafylaktoid reaktion har rapporterats efter administrering av dimetylfumarat efter marknadsintroduktion. Symtomen kan inkludera dyspné, hypoxi, hypotoni, angioödem, hudutslag eller urtikaria. Mekanismen för anafylaxi orsakad av dimetylfumarat är okänd. Dessa reaktioner inträffar vanligen efter första dosen, men kan också inträffa när som helst under behandlingen och bli svåra och livshotande. Patienterna ska informeras om att avbryta behandlingen med Vumerity och omedelbart uppsöka sjukvård om de upplever tecken eller symtom på anafylaktisk reaktion. Behandlingen ska inte återupptas (se avsnitt 4.8).

Infektioner

I placebokontrollerade fas 3-studier med dimetylfumarat var incidensen för infektioner (60 % jämfört med 58 %) och allvarliga infektioner (2 % jämfört med 2 %) likartad mellan de patienter som behandlades med dimetylfumarat och de som behandlades med placebo.

Diroximelfumarat har immunmodulerande egenskaper (se avsnitt 5.1).

Patienter som får Vumerity ska uppmanas att rapportera symtom på infektion till läkare. Om en patient utvecklar en allvarlig infektion ska ett uppehåll i behandlingen övervägas och en ny bedömning av nytta och risk göras innan behandling återinsätts. Patienter med allvarliga infektioner får inte påbörja behandling förrän infektionen har läkt ut.

Det observerades ingen ökad incidens av allvarliga infektioner hos patienter behandlade med dimetylfumarat med ett lymfocytantal $< 0,8 \times 10^9/l$ eller $< 0,5 \times 10^9/l$. Om behandlingen med Vumerity fortsätter trots måttlig till svår långvarig lymfopeni kan risken för en opportunistisk infektion, inklusive PML, inte uteslutas (se "PML").

Herpes zoster-infektioner

Fall av herpes zoster har förekommit vid användning av diroximelfumarat och dimetylfumarat. Majoriteten av fallen med dimetylfumarat var inte allvarliga. Allvarliga fall, inklusive spridd herpes zoster, herpes zoster oftalmicus, herpes zoster oticus, herpes zoster-infektion i nervsystemet, herpes zoster-meningoencefalit och herpes zoster-meningomyelit har dock rapporterats. Dessa händelser kan uppträda när som helst under behandlingen. Patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom på herpes zoster, särskilt när samtidig lymfocytopeni rapporteras. Om herpes zoster uppkommer ska lämplig behandling mot herpes zoster ges. Överväg ett behandlingsuppehåll hos patienter med allvarliga infektioner tills infektionen läkt ut (se avsnitt 4.8).

Behandlingsstart

Behandlingen ska påbörjas gradvis för att minska uppkomsten av hudrodnad och gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.2).

Fanconis syndrom

Fall av Fanconis syndrom har rapporterats för ett läkemedel som innehåller dimetylfumarat i kombination med andra fumarsyrastrar. Tidig diagnos av Fanconis syndrom och utsättning av behandlingen med Vumerity är viktigt för att förhindra debut av nedsatt njurfunktion och osteomalaci, då syndromet vanligen är reversibelt. De viktigaste tecknen är proteinuri, glukosuri (med normala blodsockernivåer), hyperaminoaciduri och fosfaturi (eventuellt samtidigt med hypofosfatemi). Progression kan omfatta symtom såsom polyuri, polydipsi och proximal muskelsvaghet. I sällsynta fall kan hypofosfatemisk osteomalaci med icke lokaliserad bensmärta, förhöjd alkaliskt fosfatas i serum och stressfrakturer förekomma. Viktigt är att notera är att Fanconis syndrom kan uppträda utan förhöjda kreatininnivåer eller låg glomerulär filtreringshastighet. Om symtomen är otydliga ska Fanconis syndrom övervägas och lämpliga undersökningar genomföras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Under behandlingen ska samtidig behandling med andra fumarsyrastrar (topikala eller systemiska) undvikas.

Vumerity ska inte administreras samtidigt som dimetylfumarat.

Inga potentiella risker för interaktion kunde identifieras vid studier med *in vitro*- och/eller *in vivo*-inhibition av transportörer, vid *in vitro* CYP-inhibitions- och -induktionsstudier eller studier av proteinbindningen av diroximelfumarat och dess huvudmetaboliter, aktiv monometylfumarat (MMF) och den inaktiva metaboliten 2-hydroxietylsuccinimid (HES).

Även om studier inte har utförts med diroximelfumarat, visade CYP-induktionsstudier *in vitro* inte någon interaktion mellan dimetylfumarat och orala preventivmedel. Samtidig administrering av dimetylfumarat och kombinerade p-piller (norgestimat och etinylestradiol) i en studie *in vivo* framkallade ingen relevant förändring av oral preventivmedelsexponering. Inga interaktionsstudier har utförts med orala preventivmedel som innehåller andra progestogener, men någon effekt av diroximelfumarat på deras exponering förväntas inte.

Diroximelfumarat har inte studerats i kombination med anti-neoplastiska eller immunhämmande läkemedel och försiktighet måste därför iaktas vid samtidig administrering. I kliniska studier av MS var den samtidiga behandlingen av skov med en kort behandlingskur med intravenösa kortikosteroider inte förenad med någon kliniskt relevant infektionsökning.

Samtidig administrering av icke-levande vacciner i enlighet med nationella vaccinationsprogram kan övervägas under behandling med Vumerity. I en klinisk studie som omfattade totalt 71 patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS), sågs hos patienter som stod på dimetylfumarat 240 mg två gånger dagligen under minst 6 månader (n=38) eller icke-pegylet interferon under minst 3 månader (n=33), ett jämförbart immunsvaret (definierat som ≥ 2 -faldig ökning från pre- till post-vaccinationstitern) på tetanustoxoid (revaccination) och konjugerat meningokockpolysackaridvaccin typ C (neoantigen), medan immunsvaret på olika serotyper av ett 23-valent okonjugerat pneumokockpolysackaridvaccin (T-cellsberoende antigen) varierade i båda behandlingsgrupperna. Ett positivt immunsvaret, definierat som en ≥ 4 -faldig ökning i antikroppstitern på de tre vaccinerna, uppnåddes hos färre patienter i båda behandlingsgrupperna. Små numeriska skillnader i svaret på tetanustoxoid och pneumokockpolysackarid serotyp 3 noterades till fördel för icke-pegylet interferon.

Det finns inga tillgängliga kliniska data om effekt och säkerhet för levande försvagade vacciner hos patienter som tar Vumerity. Levande vacciner kan medföra en ökad risk för klinisk infektion och ska inte ges till patienter såvida inte, i undantagsfall, denna potentiella risk anses vara uppvägd av risken om individen inte blir vaccinerad.

Belägg från studier av friska frivilliga försökspersoner tyder på att hudrodnad förknippad med dimetylfumarat sannolikt är prostaglandinmedierad. I två studier av dimetylfumarat med friska frivilliga försökspersoner ändrades inte den farmakokinetiska profilen för dimetylfumarat när 325 mg (eller motsvarande) acetylsalicylsyra utan enterobeläggning administrerades 30 minuter före dimetylfumarat, vid dosering under 4 dagar respektive 4 veckor. Potentiella risker förknippade med acetylsalicylsyrabehandling ska övervägas före samtidig administrering av Vumerity till patienter med skovvis förlöpande MS. Långvarig (> 4 veckor) kontinuerlig användning av acetylsalicylsyra har inte studerats (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Samtidig behandling med nefrotoxiska läkemedel (t.ex. aminoglykosider, diuretika, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller litium) kan öka risken för njurbiverkningar (t.ex. proteinuri, se avsnitt 4.8) hos patienter som tar Vumerity (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av diroximelfumarat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Vumerity rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel (se avsnitt 4.5). Vumerity ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt och om den möjliga nyttan uppväger den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är okänt om diroximelfumarat eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Vumerity efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av Vumerity på human fertilitet. Data från djurstudier med diroximelfumarat visade ingen nedsatt fertilitet hos han- eller hondjur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vumerity har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Efter oral administrering metaboliseras diroximelfumarat och dimetylfumarat snabbt till monometylfumarat innan de når den systemiska cirkulationen. Biverkningarna är likartade efter metabolism.

De vanligaste biverkningarna för dimetylfumarat var hudrodnad (35 %) och mag-tarmbesvär (dvs. diarré 14 %, illamående 12 %, buksmärta 10 % och smärta i övre delen av buken 10 %). De vanligast rapporterade biverkningarna som ledde till avbrott för patienter som behandlades med dimetylfumarat var hudrodnad (3 %) och mag-tarmbesvär (4 %).

Förteckning i tabellform över biverkningar

I tabell 1 presenteras de biverkningar som rapporterades oftare hos patienter behandlade med dimetylfumarat jämfört med placebo i två pivotala, placebokontrollerade, kliniska fas 3-prövningar samt de biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning.

Biverkningarna presenteras som MedDRA-rekommenderade termer under MedDRA-klassificeringen av organsystem. Incidensen av biverkningar nedan uttrycks enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Gastroenterit	Vanliga
	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) ¹	Ingen känd frekvens
	Herpes zoster ¹	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Lymfopeni ^{1, 2}	Vanliga
	Leukopeni	Vanliga
	Trombocytopeni	Mindre vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet	Mindre vanliga
	Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
	Dyspné	Ingen känd frekvens
	Hypoxi	Ingen känd frekvens
	Hypotoni	Ingen känd frekvens
	Angioödem	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Brännande känsla	Vanliga
Blodkärl	Hudrodnad ¹	Mycket vanliga
	Värmevallning	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Rinorré	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga
	Illamående	Mycket vanliga
	Smärta i övre delen av buken	Mycket vanliga
	Buksmärta	Mycket vanliga
	Kräkning	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
	Gastrit	Vanliga
	Mag-tarmsjukdom	Vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjning av aspartataminotransferas ¹	Vanliga
	Förhöjning av alaninaminotransferas ¹	Vanliga
	Läkemedelsinducerad leverskada	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga
	Utslag	Vanliga
	Erytem	Vanliga
	Alopeci	Vanliga
Njurar och urinvägar	Proteinuri	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Värmekänsla	Vanliga

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Undersökningar	Ketoner uppmätta i urinen	Mycket vanliga
	Albumin i urinen	Vanliga
	Minskat antal vita blodkroppar	Vanliga

¹ Se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” för ytterligare information.

² I en öppen, okontrollerad fas 3-studie med diroximelfumarat rapporterades lymfopeni med frekvensen ”mycket vanliga”.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hudrodnad

I de placebokontrollerade studierna av dimetylfumarat var incidensen av hudrodnad (34 % mot 5 %) och värmevallning (7 % mot 2 %) förhöjd hos patienter som behandlades med dimetylfumarat 240 mg två gånger dagligen jämfört med placebo. Hudrodnad (flush) brukar beskrivas som rodnad eller värmevallning, men kan även innefatta andra symtom (t.ex. värme, rodnad, klåda och brännande känsla). Händelser med hudrodnad tenderade att börja tidigt under behandlingen (främst under den första månaden) och hos patienter som får hudrodnad kan dessa episoder fortsätta att uppträda då och då under hela behandlingen med dimetylfumarat. De flesta av patienterna med hudrodnad hade episoder med lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Totalt avbröt 3 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat på grund av hudrodnad. Incidensen av allvarlig hudrodnad, vilken kan kännetecknas av generaliserat erytem, hudutslag och/eller klåda, sågs hos mindre än 1 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

I den dubbelblinda fas 3-prövningen av diroximelfumarat (se avsnitt 5.1) rapporterades hudrodnad och värmevallningar hos 32,8 % och 1,6 % av patienterna som behandlades med diroximelfumarat och hos 40,6 % och 0,8 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat. Inga allvarliga episoder av hudrodnad eller avbrott på grund av hudrodnad förekom.

Magtarmkanalen

Incidensen av mag-tarmbesvär (t.ex. diarré [14 % mot 10 %], illamående [12 % mot 9 %], smärta i övre delen av buken [10 % mot 6 %], buksmärta [9 % mot 4 %], kräkning [8 % mot 5 %] och dyspepsi [5 % mot 3 %]) ökade hos patienter som fick dimetylfumarat jämfört med placebo. Mag-tarmbesvär tenderade att börja tidigt under behandlingen (främst under den första månaden) och hos patienter som får mag-tarmbesvär kan dessa episoder fortsätta att uppträda då och då under hela behandlingen med dimetylfumarat. De flesta av patienterna med mag-tarmbesvär hade episoder med lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Fyra procent (4 %) av patienterna som behandlades med dimetylfumarat avbröt behandlingen på grund av mag-tarmbesvär. Incidensen av allvarliga mag-tarmbesvär, inklusive gastroenterit och gastrit, sågs hos 1 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat (se avsnitt 4.4).

Biverkningar i magtarmkanalen som rapporterades i den kliniska studien med diroximelfumarat och dimetylfumarat presenteras i avsnitt 5.1.

Leverfunktion

Baserat på data från placebokontrollerade studier med dimetylfumarat hade majoriteten av patienterna med förhöjda levertransaminaser nivåer som var < 3 gånger den övre normalgränsen (upper limit of normal, ULN). Den ökade incidensen av förhöjda levertransaminaser hos patienter som behandlades med dimetylfumarat i relation till placebo sågs främst under de första 6 månadernas behandling. Förhöjt alaninaminotransferas respektive aspartataminotransferas ≥ 3 gånger ULN, sågs hos 5 % och 2 % av patienterna som behandlades med placebo och 6 % och 2 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat. Behandlingsavbrotten på grund av förhöjda levertransaminaser var < 1 % och de var likartade hos patienter som behandlades med dimetylfumarat och de som behandlades med placebo. Förhöjda transaminaser ≥ 3 gånger ULN med samtidiga förhöjningar av totalt bilirubin > 2 gånger ULN kännetecknande läkemedelsinducerad leverskada observerades inte under

placebokontrollerade studier, men har rapporterats efter godkännande för försäljning efter administrering av dimetylfumarat, vilka försvann vid avbruten behandling.

Lymfopeni

I den öppna, okontrollerade fas 3-prövningen av diroximelfumarat avbröts behandlingen hos patienter med bekräftade lymfocytal på $< 0,5 \times 10^9/l$ som kvarstod i ≥ 4 veckor.

I de placebokontrollerade studierna med dimetylfumarat hade de flesta patienter (> 98 %) normala lymfocytvärden innan behandlingen inleddes. Vid behandling med dimetylfumarat minskade de genomsnittliga lymfocytalen under det första året med en påföljande plåtå. I genomsnitt sjönk lymfocytalen med cirka 30 % av värdet vid behandlingens början. Medel- och medianvärden för lymfocytalen höll sig inom normala gränser. Lymfocytal på $< 0,5 \times 10^9/l$ observerades hos < 1 % av patienterna som fick placebo och 6 % av patienterna som fick dimetylfumarat. Ett lymfocytal på $< 0,2 \times 10^9/l$ observerades hos en patient som behandlades med dimetylfumarat och inte hos någon patient som fick placebo.

I kliniska studier (både kontrollerade och okontrollerade), hade 41 % av patienterna, som behandlades med dimetylfumarat, lymfopeni (definierad i dessa studier som $< 0,91 \times 10^9/l$). Mild lymfopeni (lymfocytal $\geq 0,8 \times 10^9/l$ till $< 0,91 \times 10^9/l$) observerades hos 28 % av patienterna, måttlig lymfopeni (lymfocytal $\geq 0,5 \times 10^9/l$ till $< 0,8 \times 10^9/l$) som kvarstod i minst sex månader observerades hos 11 % av patienterna och svår lymfopeni (lymfocytal $< 0,5 \times 10^9/l$) som kvarstod i minst sex månader observerades hos 2 % av patienterna. I gruppen med svår lymfopeni förblev de flesta lymfocytalen $< 0,5 \times 10^9/l$ med fortsatt behandling.

I en okontrollerad prospektiv studie efter marknadsintroduktionen observerades dessutom, vid vecka 48 av behandling med dimetylfumarat ($n = 185$) att CD4+ T-cellerna minskat måttligt (antal $\geq 0,2 \times 10^9/l$ till $< 0,4 \times 10^9/l$) eller kraftigt ($< 0,2 \times 10^9/l$) hos upp till 37 % respektive 6 % av patienterna, medan CD8+ T-cellerna oftare hade minskat hos upp till 59 % av patienterna med antalet $< 0,2 \times 10^9/l$ och hos 25 % av patienterna med antalet $< 0,1 \times 10^9/l$.

I kontrollerade och okontrollerade kliniska studier monitorerades patienter som avbröt dimetylfumaratbehandling med lymfocytal som låg under den nedre normalgränsen (LLN, lower limit of normal) avseende återhämtning av lymfocyttalet till LLN (se avsnitt 5.1).

Infektioner, inklusive PML och opportunistiska infektioner

Fall av infektioner med John Cunningham-virus (JCV), som orsakar progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats för dimetylfumarat (se avsnitt 4.4). PML kan vara dödlig eller leda till svår funktionsnedsättning. I en av de kliniska prövningarna utvecklade en dimetylfumarat-behandlad patient PML med dödlig utgång. Patienten hade långvarig svår lymfopeni med lymfocytal mestadels $< 0,5 \times 10^9/l$ under 3,5 år. Efter marknadsintroduktionen har PML också förekommit i närvaro av måttlig och mild lymfopeni ($> 0,5 \times 10^9/l$ till $< LLN$, såsom definierad enligt det lokala laboratoriets referensområde).

I flera fall av PML där undergrupper av T-celler bestämdes vid tidpunkten för PML-diagnosen, observerades att antalet CD8+ T-celler minskat till $< 0,1 \times 10^9/l$, medan minskningarna av antalet CD4+ T-celler varierade (från $< 0,05$ till $0,5 \times 10^9/l$) och korrelerade mer med lymfopenins svårighetsgrad överlag ($< 0,5 \times 10^9/l$ till $< LLN$). Detta ledde till att CD4+/CD8+-förhållandet ökade hos dessa patienter.

Långvarig måttlig till svår lymfopeni förefaller öka risken för PML vid behandling med dimetylfumarat och likaså med diroximelfumarat, dock förekom PML också hos dimetylfumarat-behandlade patienter med mild lymfopeni. Dessutom har de flesta fallen av PML efter marknadsintroduktion förekommit hos patienter > 50 år.

Herpes zoster-infektioner har rapporterats vid användning av dimetylfumarat. I den långsiktiga förlängningsstudie där 1 736 MS-patienter behandlades med dimetylfumarat hade cirka 5 % en eller flera episoder av herpes zoster. Majoriteten av dessa var av lindrig till måttlig svårighetsgrad. De flesta patienterna, inklusive de som hade en svår herpes zoster-infektion, hade lymfocytal som var över den nedre normalvärdesgränsen. Hos de flesta patienter med samtidiga lymfocytal under LLN bedömdes lymfopenin vara måttlig eller svår. Efter marknadsintroduktion har de flesta fallen av herpes zoster-infektioner varit icke allvarliga och läkt ut med behandling. Efter marknadsintroduktion finns det begränsad mängd data om absolut lymfocytal (ALC) hos patienter med herpes zoster-infektion. I de fall då det rapporterats, har emellertid de flesta patienter haft måttlig lymfopeni ($\geq 0,5 \times 10^9/l$ till $< 0,8 \times 10^9/l$) eller svår ($< 0,5 \times 10^9/l$ till $0,2 \times 10^9/l$) lymfopeni (se avsnitt 4.4).

Avvikelser i laboratorietestresultat

I placebokontrollerade studier för dimetylfumarat var värdet för urinketoner (1+ eller mer) högre hos patienter som fick dimetylfumarat (45 %) jämfört med placebo (10 %). Inga kliniskt relevanta konsekvenser observerades i kliniska prövningar.

Nivåer av 1,25-dihydroxyvitamin D sjönk hos patienter behandlade med dimetylfumarat jämfört med placebo (en procentuell medianminskning från baslinjen vid 2 år på 25 % respektive 15 %) och nivåerna av parathormon (PTH) steg hos patienter behandlade med dimetylfumarat jämfört med placebo (procentuell medianökning från baslinjen vid 2 år på 29 % respektive 15 %). Medelvärdena för båda parametrarna höll sig inom det normala intervallet.

En övergående ökning av genomsnittliga eosinofilvärden har setts under de första 2 månaderna av behandling med dimetylfumarat.

Pediatrisk population

Säkerheten för Vumerity hos pediatrika patienter har ännu inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I rapporterade fall av överdosering var symtomen som beskrevs förenliga med den kända biverkningsprofilen för läkemedlet. Det finns inga kända terapeutiska interventioner för att öka elimineringen av diroximelfumarat och det finns heller ingen känd antidot. I fall av överdosering rekommenderas att symptomatisk behandling sätts in så som är kliniskt motiverat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AX09

Verkningsmekanism

Den mekanism genom vilken diroximelfumarat utövar de terapeutiska effekterna vid MS är ännu inte helt klarlagd. Diroximelfumarat verkar via den huvudsakliga aktiva metaboliten, monometylfumarat. Prekliniska studier indikerar att det farmakodynamiska svaret på monometylfumarat åtminstone delvis verkar förmedlas via aktivering av den nukleärfaktor (erytroid-härledd 2)-liknande 2 (Nrf2)

transkriptionella kanalen. Det har visats att dimetylfumarat uppregerar Nrf2-beroende antioxidantgener hos patienter.

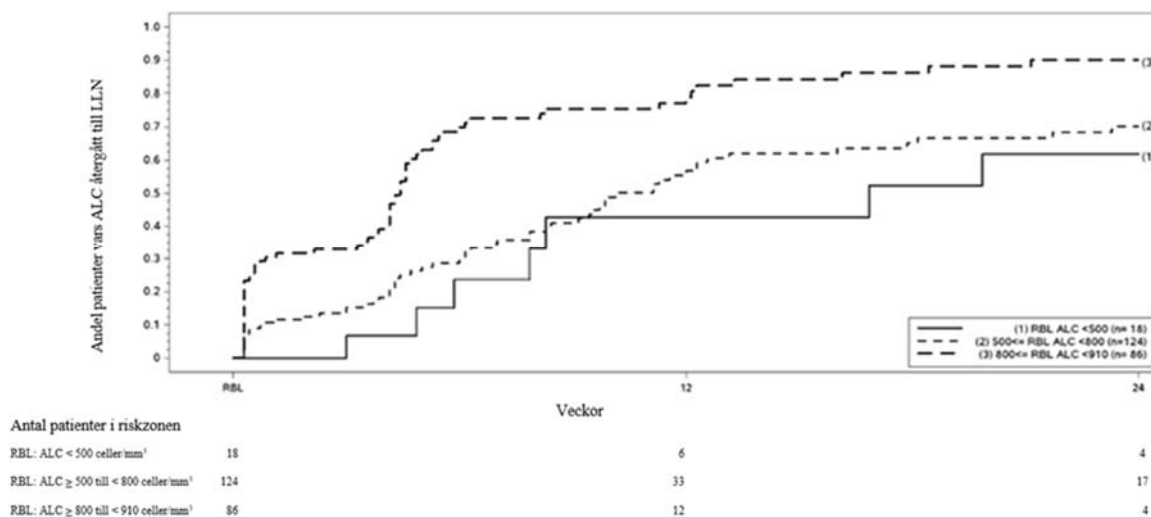
Farmakodynamisk effekt

Effekter på immunsystemet

I kliniska studier uppvisade dimetylfumarat antiinflammatoriska och immunmodulerande egenskaper. Dimetylfumarat och monometylfumarat (den aktiva metaboliten från diroximelfumarat och dimetylfumarat) minskade signifikant immuncellsaktivering och påföljande frisättning av proinflammatoriska cytokiner som svar på inflammatoriska stimuli. Dessutom påverkas lymfocytfenotyper genom en nedreglering av proinflammatoriska cytokinprofiler (T_{H1} , T_{H17}) och inriktning mot antiinflammatorisk produktion (T_{H2}). I fas 3-studier av MS-patienter (DEFINE, CONFIRM och ENDORSE) sjönk de genomsnittliga lymfocytalen vid behandling med dimetylfumarat med i genomsnitt cirka 30 % av deras baslinjevärde under det första året med en påföljande platå. I dessa studier monitorerades patienter som avbröt dimetylfumaratbehandlingen med lymfocytal under den nedre normalgränsen (LLN, 910 celler/mm³) avseende återhämtning av lymfocytalen till LLN.

Figur 1 visar andelen patienter som beräknades nå LLN baserat på Kaplan-Meier-metod utan långvarig svår lymfopeni. Baslinjevärdet för återhämtning (RBL, recovery baseline) definierades som senaste ALC under behandling innan dimetylfumarat sattes ut. Beräknad andel av patienter vars värden återgått till LLN ($ALC \geq 0,9 \times 10^9/l$) vecka 12 och vecka 24, som hade mild, måttlig eller svår lymfopeni vid RBL, redovisas i tabell 2, tabell 3 och tabell 4 med 95 % punktvisa konfidensintervall. Standardfel för Kaplan-Meier-estimatoren för överlevnadsfunktion har beräknats med Greenwoods formel.

Figur 1: Kaplan-Meier-metod: andel patienter med återhämtning till ≥ 910 celler/mm³ LLN från baslinjevärdet för återhämtning (RBL)



Tabell 2: Kaplan-Meier-metod: andel patienter som beräknas uppnå LLN, mild lymfopeni vid baslinjevärde för återhämtning (RBL), patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade

Antal patienter med mild lymfopeni ^a i riskzonen	Baslinje N=86	Vecka 12 N=12	Vecka 24 N=4
Andel som uppnår LLN (95 % KI)		0,81 (0,71, 0,89)	0,90 (0,81, 0,96)

^a Patienter med ALC < 910 och \geq 800 celler/mm³ vid RBL, patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade.

Tabell 3: Kaplan-Meier-metod: andel patienter som beräknas uppnå LLN, måttlig lymfopeni vid baslinjevärde för återhämtning (RBL), patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade

Antal patienter med måttlig lymfopeni ^a i riskzonen	Baslinje N=124	Vecka 12 N=33	Vecka 24 N=17
Andel som uppnår LLN (95 % KI)		0,57 (0,46, 0,67)	0,70 (0,60, 0,80)

^a Patienter med ALC < 800 och \geq 500 celler/mm³ vid RBL, patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade.

Tabell 4: Kaplan-Meier-metod: andel patienter som beräknas uppnå LLN, svår lymfopeni vid baslinjevärde för återhämtning (RBL), patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade

Antal patienter med svår lymfopeni ^a i riskzonen	Baslinje N=18	Vecka 12 N=6	Vecka 24 N=4
Andel som uppnår LLN (95 % KI)		0,43 (0,20, 0,75)	0,62 (0,35, 0,88)

^a Patienter med ALC < 500 celler/mm³ vid RBL, patienter med långvarig svår lymfopeni exkluderade.

Klinisk effekt och säkerhet

Diroximelfumarat och dimetylfumarat metaboliseras snabbt till samma aktiva metabolit, monometylfumarat, av esteraser innan de når den systemiska cirkulationen efter oral administrering. Den farmakokinetiska jämförbarheten av diroximelfumarat och dimetylfumarat har påvisats genom analys av exponering för monometylfumarat (se avsnitt 5.2), och följaktligen förväntas effektprofilerna vara likvärdiga.

Kliniska studier med dimetylfumarat

Två 2-åriga, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (DEFINE med 1 234 patienter och CONFIRM med 1 417 patienter) på patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) utfördes. Patienter med progressiva former av MS ingick inte i dessa studier.

Effekt (se tabell nedan) och säkerhet påvisades hos patienter med från 0 till och med 5 poäng i EDSS (Expanded Disability Status Scale), vilka hade haft minst 1 skov under året före randomiseringen, eller som under 6 veckor före randomiseringen hade genomgått en hjärnundersökning med magnetisk resonanstomografi (MRT) som visade att det fanns minst en gadolinium-laddad (Gd+) lesion. CONFIRM-studien innehöll en "rater-blinded" (dvs. den studieläkare/prövare som bedömde svaret på studiebehandlingen var blindad) referenskomparator i form av glatirameracetat.

I DEFINE-studien hade patienterna följande medianvärden för egenskaper vid baslinje: ålder 39 år, sjukdomslängd 7,0 år och EDSS-poäng 2,0. Dessutom hade 16 % av patienterna en EDSS-poäng > 3,5, 28 % hade \geq 2 skov under det föregående året och 42 % hade tidigare fått andra godkända MS-behandlingar. I MRT-kohorten hade 36 % av patienterna som skrevs in i studien Gd+-lesioner vid baslinje (medeltal för Gd+-lesioner 1,4).

I CONFIRM-studien hade patienterna följande medianvärden för egenskaper vid baslinje: ålder 37 år, sjukdomslängd 6,0 år och EDSS-poäng 2,5. Dessutom hade 17 % av patienterna en EDSS-poäng > 3,5, 32 % hade ≥ 2 skov under det föregående året och 30 % hade tidigare fått andra godkända MS-behandlingar. I MRT-kohorten hade 45 % av patienterna som skrevs in i studien Gd+-lesioner vid baslinjen (medeltal för Gd+-lesioner 2,4).

Jämfört med placebo hade patienter som behandlades med dimetylfumarat en kliniskt meningsfull och statistiskt signifikant reduktion av det primära resultatmättet i DEFINE-studien, andelen patienter med skov vid 2 år; och det primära resultatmättet i CONFINE-studien, årlig skovfrekvens (annualised relapse rate, ARR) vid 2 år.

Den årliga skovfrekvensen för glatirameracetat och placebo var 0,286 respektive 0,401 i CONFIRM-studien, vilket motsvarade en minskning på 29 % ($p = 0,013$).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetylfumarat 240 mg två ggr dagligen	Placebo	Dimetylfumarat 240 mg två ggr dagligen	Glatirameracetat
Kliniska resultatmått^a					
Antal patienter	408	410	363	359	350
Årlig skovfrekvens	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Ratkvot (rate ratio) (95 % KI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Andel med skov	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riskkvot (95 % KI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Andel med 12-veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Riskkvot (95 % KI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Andel med 24-veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Riskkvot (95 % KI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRT-resultatmått^b					
Antal patienter	165	152	144	147	161
Medelantal (median) nya eller nyligen förstörade T2-lesioner under 2 år	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Medelkvot för lesion (95 % KI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Medelantal (median) av Gd-lesioner vid 2 år	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds kvot (95 % KI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetylfumarat at 240 mg två ggr dagligen	Placebo	Dimetylfumarat at 240 mg två ggr dagligen	Glatiramer acetat
Medelantal (median) nya T1-lågintensiva lesioner under 2 år	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Medelkvot för lesion (95 % KI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^aAlla analyser av kliniska resultatmätt var intent-to-treat; ^bMRT-analysen gjordes på MRT-kohort
*P-värde < 0,05; **P-värde < 0,01; ***P-värde < 0,0001; #inte statistiskt signifikant

I en öppen, okontrollerad, 8-årig förlängningsstudie (ENDORSE) registrerades 1 736 lämpliga RRMS-patienter från de pivotala studierna (DEFINE och CONFIRM). Det primära syftet med studien var att bedöma långsiktig säkerhet för dimetylfumarat hos patienter med RRMS. Av de 1 736 patienterna behandlades cirka hälften (909, 52 %) i 6 år eller längre. 501 patienter behandlades kontinuerligt med dimetylfumarat 240 mg två gånger dagligen i alla 3 studier och 249 patienter som tidigare hade behandlats med placebo i DEFINE- och CONFIRM-studierna fick behandling 240 mg två gånger dagligen i ENDORSE-studien. Patienter som kontinuerligt fick behandling två gånger dagligen behandlades i upp till 12 år.

Under ENDORSE-studien hade fler än hälften av alla patienter som behandlades med dimetylfumarat 240 mg två gånger dagligen inget skov. För patienterna som kontinuerligt behandlades två gånger dagligen i alla 3 studier, var det justerade ARR-värdet 0,187 (95 % KI: 0,156; 0,224) i DEFINE- och CONFIRM-studierna och 0,141 (95 % KI: 0,119; 0,167) i ENDORSE-studien. För patienter som tidigare behandlats med placebo minskade det justerade ARR-värdet från 0,330 (95 % KI: 0,266; 0,408) i DEFINE- och CONFIRM-studierna till 0,149 (95 % KI: 0,116; 0,190) i ENDORSE-studien.

I ENDORSE-studien hade majoriteten av patienter (> 75 %) ingen bekräftad progression av funktionsnedsättning (mätt som ihållande progression av funktionsnedsättning vid 6 månader). De poolade resultaten från de tre studierna visade att patienter behandlade med dimetylfumarat hade enhetliga och låga förekomster av bekräftad progression av funktionsnedsättning med en liten ökning i EDSS-medelpoäng under ENDORSE. MRT-undersökningar (upp till år 6; inklusive 752 patienter som tidigare hade inkluderats i MRT-kohorten för studierna DEFINE och CONFIRM) visade att majoriteten av patienter (cirka 90 %) inte hade några Gd-laddande lesioner. Under de 6 åren förblev det årligen justerade medelantalet (medianen) nya eller nyligen förstörade T2-lesioner och nya T1-lesioner lågt.

Effekt hos patienter med hög sjukdomsaktivitet:

I DEFINE- och CONFIRM-studierna observerades enhetlig behandlingseffekt på skov i en delgrupp med patienter med hög sjukdomsaktivitet, medan effekten på tid fram till 3-månaders bevarad förvärrad funktionsnedsättning inte kunde fastställas tydligt. På grund av studiernas utformning definierades hög sjukdomsaktivitet på följande sätt:

- Patienter med 2 eller fler skov under ett år, och med en eller flera Gd-laddande lesioner vid MRT av hjärnan (n = 42 i DEFINE; n = 51 i CONFIRM) eller,
- Patienter som inte har svarat på en fullständig och adekvat kur (minst ett års behandling) med beta-interferon, har haft minst 1 skov under det föregående året under pågående behandling, och minst 9 T2-hyperintensiva lesioner vid kranial MRT eller minst 1 Gd-laddande lesion, eller patienter med en oförändrad eller ökad skovfrekvens under det föregående året jämfört med de tidigare 2 åren (n = 177 i DEFINE; n = 141 i CONFIRM).

Kliniska studier med Vumerity

Den gastrointestinala tolerabiliteten för diroximelfumarat utvärderades hos 504 vuxna patienter med

RRMS i en randomiserad fas 3-studie med flera center (EVOLVE-MS-2). Studien innefattade en 5 veckor lång, dubbelblind behandlingsperiod med två behandlingsarmar. Patienterna hade en titreringsperiod på 1 vecka och randomiserades (1:1) för att få diroximelfumarat 462 mg två gånger dagligen (n = 253) eller dimetylfumarat 240 mg två gånger dagligen (n = 251). Patienterna hade följande medianvärden på egenskaper vid baslinjen: ålder 44 år, sjukdomslängd 6,0 år och EDSS-poäng 2,5. I denna studie undersöktes gastrointestinal tolerabilitet med användning av skalan Individual GI Symptom and Impact Scale (IGISIS), som utvärderade incidens, svårighetsgrad, debut och funktionell påverkan av fem enskilda GI-symtom: illamående, kräkning, övre buksmärta, nedre buksmärta och diarré.

Totalt observerades biverkningar i magtarmkanalen hos 34,8 % av patienterna som behandlades med diroximelfumarat och hos 49,0 % av patienterna som behandlades med dimetylfumarat. Behandlingsavbrotten var sammanlagt 1,6 % och 6,0 % för diroximelfumarat respektive dimetylfumarat. Utsättningar på grund av gastrointestinal tolerabilitet var 0,8 % och 4,8 % för diroximelfumarat respektive dimetylfumarat. Under behandlingen uppkomna biverkningar i magtarmkanalen på ≥ 5 % för diroximelfumarat och dimetylfumarat var diarré (15,4 % respektive 22,3 %), illamående (14,6 % respektive 20,7 %), smärta i övre delen av buken (6,7 % respektive 15,5 %), buksmärta (6,3 % respektive 9,6 %), smärta i nedre delen av buken (5,9 % respektive 6,8 %), kräkning (3,6 % respektive 8,8 %).

Pediatrik population

Effekt för Vumerity hos pediatrika patienter har inte fastställts.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Vumerity för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av MS (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt administrerat diroximelfumarat genomgår snabb presystemisk hydrolyt med esteraser och omvandlas primärt till den aktiva metaboliten, monometylfumarat, samt till den viktigaste inaktiva metaboliten HES. Diroximelfumarat kan inte kvantifieras i plasma efter oral administrering. Därför utfördes alla farmakokinetiska analyser som var relaterade till diroximelfumarat med koncentrationer av plasmamonometylfumarat. Farmakokinetiska uppgifter har erhållits från 10 kliniska studier med friska frivilliga försökspersoner, 2 studier med MS-patienter och farmakokinetiska analyser av populationerna. Farmakokinetisk bedömning har visat att exponeringen för monometylfumarat efter oral administrering av 462 mg diroximelfumarat och 240 mg dimetylfumarat hos vuxna är bioekvivalent. Därför förväntas diroximelfumarat ge en likvärdig total effekt och säkerhetsprofil jämfört med dimetylfumarat.

Absorption

Median T_{max} för monometylfumarat är 2,5 till 3 timmar. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) och den totala exponeringen (AUC) ökade dosproportionellt i det studerade dosintervallet (49 mg till 980 mg). Efter administrering av diroximelfumarat 462 mg två gånger dagligen hos MS-patienter i EVOLVE-MS-1, var den genomsnittliga C_{max} för monometylfumarat 2,11 mg/l. Medelvärdet för AUC_{last} efter en morgondos var 4,15 mg/l.tim. Genomsnittligt steady state AUC (AUC_{ss}) dagligen för monometylfumarat beräknades vara 8,32 mg/l.tim hos MS-patienter.

Administrering av diroximelfumarat tillsammans med en fett- och kaloririk måltid påverkade inte AUC för monometylfumarat men resulterade i cirka 44 % minskning av C_{max} jämfört med fastestatus. Monometylfumaratets C_{max} vid måltider med låg eller medelmåttig fetthalt minskades med cirka 12 % respektive 25 %.

Mat har ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen för monometylfumarat. Vumerity kan därför tas med eller utan mat (se avsnitt 4.2).

Distribution

Den uppenbara distributionsvolymen (V_d) för monometylfumarat är mellan 72 liter och 83 liter hos friska försökspersoner efter administrering av diroximelfumarat. Bindningen till humana plasmaproteiner för monometylfumarat var mindre än 25 % och var inte koncentrationsberoende.

Metabolism

Hos människan metaboliseras diroximelfumarat i omfattande grad av esteraser, vilka förekommer allmänt i magtarmkanalen, blod och vävnader, innan det når den systemiska cirkulationen. Metabolismen av diroximelfumarat med hjälp av esteraser producerar företrädesvis både den aktiva metaboliten monometylfumarat och HES, en inaktiv metabolit.

Vidare metabolism av monometylfumarat sker genom esteraser följt av trikarboxylsyrcykeln, utan involvering av cytokrom P450 (CYP)-systemet. Fumar- och citronsyra och glukos är de resulterande metaboliterna från monometylfumarat i plasma.

Eliminering

Monometylfumarat elimineras huvudsakligen som koldioxid i utandningsluften och endast spårmängder återfinns i urinen. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för monometylfumarat är ungefär 1 timme, och ingen ackumulering uppstod vid exponeringar av monometylfumarat i plasma med flera doser av diroximelfumarat. I en studie av dimetylfumarat fastställdes att utandning av CO_2 är den huvudsakliga elimineringsvägen och står för cirka 60 % av dosen. Renal och fekal eliminering är sekundära elimineringsvägar och står för 15,5 % respektive 0,9 % av dosen.

HES elimineras från plasma med en $t_{1/2}$ på 10,7–14,8 timmar. HES elimineras huvudsakligen i urin.

Linjäritet

Exponering för monometylfumarat ökar på ett mer eller mindre dosproportionellt sätt vid engångs- och flergångsdoser i det studerade dosintervallet på 49 mg till 980 mg.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Kroppsvikt är den huvudsakliga kovariaten vid exponering för monometylfumarat, med ökning av C_{\max} och AUC hos försökspersoner med lägre kroppsvikt efter administrering av diroximelfumarat. Ingen effekt sågs på de säkerhets- och effektmått som utvärderats i de kliniska studierna. Därför behövs ingen dosjustering baserat på kroppsvikt.

Kön och ålder hade ingen statistiskt signifikant effekt på C_{\max} och AUC för diroximelfumarat. Farmakokinetiken för patienter som är 65 år och äldre har inte studerats.

Pediatrik population

Den farmakokinetiska profilen för monometylfumarat efter administrering av diroximelfumarat har inte studerats. De farmakokinetiska parametrarna för monometylfumarat efter administrering av diroximelfumarat är korrelerade till kroppsvikt. Därför förväntas samma dos leda till högre exponering hos pediatrika patienter med lägre kroppsvikt jämfört med vuxna. Den farmakokinetiska profilen för 240 mg dimetylfumarat två gånger dagligen utvärderades i en liten öppen okontrollerad studie av patienter med RRMS i åldern 13 till 17 år ($n = 21$). Farmakokinetiken för dimetylfumarat hos dessa ungdomar var likvärdig den som tidigare observerats hos vuxna patienter.

Etnicitet

Etnicitet har ingen inverkan på den farmakokinetiska profilen för monometylfumarat eller HES efter administrering av diroximelfumarat.

Nedsatt njurfunktion

I en studie där effekten av nedsatt njurfunktion på den farmakokinetiska profilen för diroximelfumarat undersöktes förekom inga relevanta kliniska förändringar av exponeringen för MMF hos de med lätt nedsatt njurfunktion (eGFR 60–89 ml/min/1,73 cm³), måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30–59 ml/min/1,73 cm³) eller svårt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 cm³). HES-exponering ökade 1,3- och 1,8- och 2,7-faldigt med respektive lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8). Det finns inga tillgängliga uppgifter om långvarig användning av diroximelfumarat hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Eftersom diroximelfumarat och monometylfumarat metaboliseras av esteraser, utan involvering av CYP450-systemet, utfördes ingen utvärdering av farmakokinetiken hos personer med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologi

Njurtoxicitet hos råttor och apor inkluderade tubulär degenerering/nekros med regeneration, tubulär hypertrofi och/eller interstitiell fibros, ökad njurvikt och förändringar av kliniska patologiska parametrar (urinvolym, specifik densitet och biomarkörer som anger njurskada). I toxikologiska studier om kronisk toxicitet uppträdde negativa njurfynd vid exponering för monometylfumarat som motsvarade AUC vid högsta rekommenderad dos till människa (maximum recommended human dose, MRHD) av diroximelfumarat.

Gastrointestinal toxicitet hos möss och råttor utgjordes av slemhinnehyperplasi och hyperkeratos i den körtelfria delen av magen (förmagen) och duodenum. Hos apor karakteriserades den låga gastrointestina tolerabiliteten av dosberoende kräkning/uppkastning, magirritation, blödning och inflammation samt diarré. Dessa fynd utvecklades vid exponeringar för monometylfumarat minst 2 gånger högre än AUC vid MRHD av diroximelfumarat.

Hjärtinflammation och nekros sågs hos tre hanråttor i en 91 dagar lång toxicitetsstudie med exponering för monometylfumarat som var 4 gånger högre än AUC vid MRHD av diroximelfumarat. Dessa hjärtfynd har även detekterats hos råttor i andra toxicitetsstudier inklusive obehandlade kontroller, men inte hos apor. Denna hjärtinflammation står därför sannolikt för exacerbation av vanliga bakgrundslesioner hos råttor utan relevans för människa.

Delvis reversibel dysplasi i tillväxtplattor i proximala och distala femur och proximala tibia sågs hos apor i den 91 dagar långa toxicitetstudien med exponering för monometylfumarat som var 15 gånger högre än AUC vid MRHD av diroximelfumarat. Bentoxicitet kan eventuellt relateras till apornas prepubertala ålder, därför att benutvecklingen även försämrades hos unga råttor (se nedan), men påverkades inte vid lägre doser i den kroniska apstudien eller hos fullvuxna råttor. Benfynden är av begränsad relevans för vuxna patienter vid terapeutisk dos.

Testikeltoxicitet bestående av minimal germinal epiteldegeneration, ökad incidens av jättelika spermater, liten minskning av spermater i det tubulära epitelet och minskning av testikelvikt observerades hos vildtyper av kullsyskon till *rash2*-möss. Dessa fynd uppträdde vid exponering för monometylfumarat som var 15 gånger högre än AUC vid MRHD av diroximelfumarat, vilket tyder på begränsad relevans för människa vid terapeutisk dos.

Gentoxicitet

Studier *in vitro* och *in vivo* med diroximelfumarat gav inga belägg för en kliniskt relevant gentoxisk möjlighet.

Karcinogenes

Diroximelfumarat testades i en transgenisk bioanalys av transgeniska *rasH2*-möss och i en 2-årig bioanalys av råttor. Diroximelfumarat var inte karcinogent hos transgeniska möss och honråttor, men ökade incidensen av Leydigcellsadenom i testiklarna vid 150 mg/kg/dag hos hanråttor (exponeringen för monometylfumarat var cirka 2 gånger högre än AUC vid MRHD). Det är okänt vilken signifikans dessa fynd har för risken för människa.

Reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet

Diroximelfumarat försämrade inte fertiliteten hos varken han- eller honråttor vid exponering av monometylfumarat som var cirka 7 gånger högre än AUC vid MRHD för diroximelfumarat.

Hos råttor som administrerades diroximelfumarat oralt i doser på 40, 100 och 400 mg/kg/dag under perioden med organbildning observerades lägre fetala kroppsvikter och variationer av den fetala skelettbenbildningen vid en maternellt toxisk dos av diroximelfumarat på 400 mg/kg/dag. Exponeringen vid NOAEL (acceptabelt dagligt intag) var ungefär 2 gånger högre än AUC för monometylfumarat vid MRHD för diroximelfumarat.

Hos kaniner som administrerades diroximelfumarat oralt i doser på 50, 150 och 350 mg/kg/dag under hela organbildningen observerades en ökad mängd skelettdeformationer (avvikelser i mittersta delen på kotkroppar, allvarligt felplacerade bröstkotor och avvikande ryggkotor med associerade revbensavvikelser) vid ≥ 150 mg/kg/dag. Vid 350 mg/kg/dag förekom även en ökad skelettvariation, spontanaborter, större förlust av foster efter implantation och motsvarande minskningar av fetal livsduglighet, vilket möjligen var förknippat med maternell toxicitet. Exponeringen vid ett acceptabelt dagligt intag var ungefär 2 gånger högre än AUC för monometylfumarat vid MRHD för diroximelfumarat. Relevansen av skelettdeformationerna för människa är för närvarande okänd.

I en studie av utveckling före och efter födsel hos gravida råttor som administrerades diroximelfumarat med orala doser på 40, 100 eller 400 mg/kg/dag under havandeskap, förlossning och amning observerades en minskad maternell kroppsvikt/viktökning och födokonsumtion som var förknippad med lägre födelsevikt och kroppsvikt/viktökning hos ungarna. Exponeringen vid acceptabelt dagligt intag var ungefär 3 gånger högre än AUC för monometylfumarat vid MRHD för diroximelfumarat.

Toxicitet hos unga djur

I en toxicitetsstudie av unga råttor administrerades diroximelfumarat oralt, fr.o.m. dag 25 efter födseln t.o.m. dag 63 efter födseln, vilket motsvarar ungefär från 2–3 års åldern till puberteten hos människor. Utöver målorgantoxiciteter i njurar och den del av magsäcken som är utan körtlar, observerades biverkningar på skelettet, inklusive minskad femurstorlek, massa och densitet och förändringar av bengeometri. Det är möjligt att det föreligger ett samband mellan dessa skelettbiverkningar och den lägre kroppsvikten men en direkt effekt kan inte uteslutas. Exponeringen vid acceptabelt dagligt intag var ungefär 1,4 gånger högre än AUC för monometylfumarat vid MRHD för vuxna patienter med diroximelfumarat. Skelettfynden är av begränsad relevans för vuxna patienter. Deras relevans för pediatrika patienter är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapslarna innehåller

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) av typ A
Krospovidon typ A
Cellulosa, mikrokristallin
Kiseldioxid (kolloidal, vattenfri)
Trietylцитrat
Talk
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Kaliumklorid
Karragenan

Kapseltryck (svart bläck)

Schellack
Kaliumhydroxid
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalburken. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med barnskyddande lock av polypropen och torkmedel (kiselgel).
Förpackningsstorlek:
Förpackningar med 120 (1 burk) eller 360 (3 burkar) hårda enterokapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 november 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Vumerity 231 mg hårda enterokapslar
diroximel fumarate

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 231 mg diroximelfumarat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

120 hårda enterokapslar
360 hårda enterokapslar (3 x 120)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.
Får ej krossas eller tuggas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalburken. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1585/001 120 hårda enterokapslar
EU/1/21/1585/002 360 hårda enterokapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Vumerity

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vumerity 231 mg hårda enterokapslar
diroximel fumarate

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 231 mg diroximelfumarat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

120 hårda enterokapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.
Får ej krossas eller tuggas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalburken. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1585/001 120 hårda enterokapslar
EU/1/21/1585/002 360 hårda enterokapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Vumerity 231 mg hårda enterokapslar diroximelfumarat (diroximel fumarate)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Vumerity är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Vumerity
3. Hur du tar Vumerity
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vumerity ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Vumerity är och vad det används för

Vad Vumerity är

Vumerity innehåller den aktiva substansen diroximelfumarat.

Vad Vumerity används för

Vumerity används för att behandla skovvis förlöpande multipel skleros (MS) hos vuxna. MS är en långvarig sjukdom där immunsystemet, kroppens naturliga försvar, fungerar dåligt och angriper delar i centrala nervsystemet (hjärnan, ryggmärgen och synnerven till ögat) och orsakar inflammation som skadar nerverna och isoleringen runt dem. Skovvis förlöpande MS kännetecknas av upprepade attacker (skov) mot nervsystemet. Symtomen varierar mellan olika patienter men brukar innefatta gångproblem, en känsla av dålig balans och synproblem (t.ex. dimsyn eller dubbelseende). Dessa symptom kan försvinna helt när skovet är över, men vissa problem kan kvarstå.

Hur Vumerity verkar

Läkemedlet antas fungera genom att öka den verkan som ett protein som kallas "Nrf2" utövar, d.v.s. det styr vissa gener som bildar antioxidanter vilka bidrar till att skydda cellerna mot skada. Detta hjälper till att kontrollera immunsystemets aktivitet och minska skada på hjärna och ryggmärg.

2. Vad du behöver veta innan du tar Vumerity

Ta inte Vumerity

- **om du är allergisk mot diroximelfumarat, relaterade substanser (så kallade fumarater eller fumarsyraestrar) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).**
- **om du misstänks lida av en sällsynt hjärninfektion som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) eller om du har bekräftad PML.**

Varningar och försiktighet

Vumerity kan påverka dina **vita blodkroppar, njurarna** och **levern**. Innan du börjar ta Vumerity testar läkaren ditt blod för att räkna antalet vita blodkroppar samt kontrollera att njurar och lever fungerar som de ska. Läkaren testar detta regelbundet under behandlingen. Om antalet vita blodkroppar sjunker under behandlingen, kan läkaren överväga att ta ytterligare tester eller avbryta din behandling.

Tala med läkaren omedelbart om du anser att din MS blir värre (t.ex. svaghet eller synförändringar) eller om du upptäcker nya symtom. Detta kan vara symtom på en sällsynt hjärninfektion som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML är ett allvarligt tillstånd som kan leda till svår funktionsnedsättning eller vara livshotande. Läs informationen om PML och lågt antal lymfocyter i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Tala med läkaren innan du tar Vumerity om du har:

- en allvarlig **infektion** (t.ex. lunginflammation)
- svår **njursjukdom**
- svår **leversjukdom**
- en sjukdom i **magsäcken** eller **tarmen**

Hudrodnad (rodnad i ansiktet och på kroppen) är en vanlig biverkning. Allvarlig hudrodnad med ytterligare symtom kan vara tecken på en svår allergisk reaktion och har setts hos ett litet antal patienter – se ”Svåra allergiska reaktioner” i avsnitt 4 i denna bipacksedel. Tala med din läkare om du upplever hudrodnad som besvärar dig. Din läkare kan eventuellt ge dig läkemedel för att behandla hudrodnaden.

Vumerity kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion som kallas överkänslighetsreaktion. Du måste känna till alla viktiga tecken och symtom att hålla koll på när du tar Vumerity. Läs informationen om allvarliga allergiska reaktioner i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Bältros (*herpes zoster*) kan uppkomma vid behandling med Vumerity. I några fall har allvarliga komplikationer uppstått. **Du ska omedelbart informera din läkare** om du misstänker att du har några symtom på bältros. Symtomen finns beskrivna i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

En sällsynt men allvarlig njursjukdom (Fanconis syndrom) har rapporterats för ett läkemedel som innehåller aktiva substanser relaterade till Vumerity (dimetylfumarat, i kombination med andra fumarsyraestrar). Om du märker att du urinerar mera, är törstigare och dricker mer än vanligt eller om dina muskler verkar svaga, om du bryter ett ben eller bara har värk och smärtor ska du tala med din läkare så snart som möjligt, så att detta kan utredas närmare.

Barn och ungdomar

Vumerity ska inte ges till barn och ungdomar eftersom erfarenheten av säkerheten och effekten för detta läkemedel i denna patientgrupp är begränsad.

Andra läkemedel och Vumerity

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

I synnerhet:

- läkemedel som innehåller **fumarsyraestrar** (fumarater)
- **läkemedel som påverkar kroppens immunsystem** inklusive **kemoterapi, immunsuppressiva medel** eller **andra läkemedel som används för att behandla MS**
- **läkemedel som påverkar njurarna** inklusive vissa **antibiotika** (såsom *aminoglykosider* som används för att behandla infektioner), ”**vätskedrivande tabletter**” (*diuretika*), **vissa typer av smärtstillande läkemedel** (såsom ibuprofen och andra liknande antiinflammatoriska läkemedel samt receptfria läkemedel) och läkemedel som innehåller **litium**

- Om du tar Vumerity med vissa typer av vacciner (*levande vacciner*) kan du få en infektion och du ska därför undvika sådana vacciner. Läkaren kommer att avgöra om andra typer av vacciner (*icke-levande vacciner*) ska ges.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Använd inte Vumerity om du är gravid om du inte först har diskuterat det med din läkare. Detta på grund av att Vumerity skulle kunna skada ditt ofödda barn. Om du kan bli gravid ska du använda tillförlitliga preventivmedel.

Amning

Det är okänt om diroximelfumarat eller dess metaboliter överförs till bröstmjölk. Din läkare hjälper dig att besluta om du ska sluta amma eller sluta använda Vumerity. Detta innebär att nyttan med amningen för barnet jämförs med nyttan med behandlingen för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Vumerity förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

3. Hur du tar Vumerity

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Startdos

Den rekommenderade startdosen är 231 mg (en kapsel) två gånger dagligen.
Ta startdosen de första 7 dagarna och ta sedan underhållsdosen.

Underhållsdos

Den rekommenderade underhållsdosen är 462 mg (två kapslar) två gånger dagligen.

Vumerity ska sväljas.

Svälj kapslarna hela med vatten. Krossa eller tugga inte kapseln och strö inte kapselns innehåll över mat eftersom det kan öka vissa biverkningar.

Du kan ta Vumerity med mat eller på fastande mage. Om du har biverkningar såsom hudrodnad eller magbesvär kan intag tillsammans med mat minska dessa symtom.

Om du har tagit för stor mängd av Vumerity

Om du har tagit för många kapslar **ska du genast tala med din läkare**. Du kan få biverkningar som liknar de som beskrivs nedan i avsnitt 4.

Om du har glömt att ta Vumerity

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om det fortfarande är minst 4 timmar till din nästa planerade dos kan du ta den glömda dosen. I annat

fall ska du hoppa över den glömda dosen och ta nästa planerade dos vid den vanliga tidpunkten.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

PML och sänkta lymfocytter

Frekvensen av PML kan inte beräknas från tillgängliga data (ingen känd frekvens).

Vumerity kan sänka antalet lymfocyter (en typ av vita blodkroppar). Om du har ett lågt antal vita blodkroppar kan det öka risken för infektion, inklusive risken för att få en ovanlig hjärninfektion som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). PML kan leda till svår funktionsnedsättning eller vara livshotande. PML har uppkommit efter 1 till 5 års behandling med det relaterade läkemedlet dimetylfumarat och läkaren ska därför fortsätta att kontrollera antalet vita blodkroppar under hela behandlingen och du ska vara vaksam på eventuella symtom på PML som beskrivs nedan. Risken för PML kan vara högre om du tidigare tagit medicin som försämrar kroppens immunsystem.

Symtomen på PML kan likna ett MS-skov. Symtomen kan inkludera ny eller förvärrad svaghet i ena sidan av kroppen, klumpighet, förändringar av synen, tankeförmågan eller minnet, eller förvirring eller personlighetsförändringar eller tal- och kommunikationssvårigheter som varar längre än några dagar. Det är därför mycket viktigt att du talar med läkaren så snart som möjligt om du tror att din MS håller på att bli värre eller om du märker några nya symtom medan du behandlas med Vumerity. Tala även med din partner eller vårdgivare och berätta om din behandling för dem. Symtom kan uppstå som du inte märker själv.

→ **Kontakta genast läkare om du får något av dessa symtom**

Svåra allergiska reaktioner

Frekvensen av svåra allergiska reaktioner kan inte beräknas från tillgängliga data (ingen känd frekvens).

Hudrodnad är en mycket vanlig biverkning. Om du däremot får rodnad i ansiktet eller på kroppen tillsammans med röda utslag eller nässelfeber **och** får något av dessa symtom:

- svullnad i ansikte, läppar, mun eller tunga (*angioödem*)
- väsande andning, svårt att andas eller andfåddhet (*dyspné, hypoxi*)
- yrsel eller medvetlöshet (*hypotoni*)

kan det röra sig om en svår allergisk reaktion (*anafylaktisk reaktion*).

→ **Sluta att ta Vumerity och uppsök genast läkare**

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 personer)

- rodnad i ansiktet eller på kroppen, känsla av värme, hetta, sveda eller klåda (*flush*)
- lös avföring (*diarré*)
- illamående
- magsmärta eller magkramper

Biverkningar som kan visa sig i blod- eller urintester

- substanser som kallas ketoner, vilka produceras naturligt i kroppen, är mycket vanligt förekommande i urintest medan du tar Vumerity.
- lågt antal vita blodkroppar (*lymfopeni, leukopeni*) i blodet. Minskat antal vita blodkroppar kan betyda att kroppen har mindre förmåga att bekämpa en infektion. Om du får en allvarlig infektion (t.ex. lunginflammation) måste du genast tala med din läkare

Tala med läkaren om hur du ska hantera dessa biverkningar. Läkaren kan eventuellt sänka dosen. Sänk inte dosen om inte läkaren säger till dig att göra det.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- inflammation i tarmarna (*gastroenterit*)
- kräkningar
- matsmältningsbesvär (*dyspepsi*)
- inflammation i magsäcken (*gastrit*)
- matsmältningsbesvär (*störning i magtarmkanalen*)
- brännande känsla
- värmevallning, värmekänsla
- klåda i huden (*pruritus*)
- utslag
- rosa eller röda fläckar på huden (*erytem*)
- håravfall (*alopeci*)

Biverkningar som kan visa sig i blod- eller urintester

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

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- allergiska reaktioner (*överkänslighet*)
- minskat antal blodplättar

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- leverskada på grund av läkemedel och förhöjda nivåer av leverenzymmer som kontrolleras med blodprover (*ALAT eller ASAT i kombination med bilirubin*)
- bältros (herpes zoster) med symtom såsom blåsor, brännande känsla, klåda eller smärta i huden, typiskt på ena sidan av överkroppen eller i ansiktet samt andra symtom såsom feber och svaghet under de tidiga stadierna av infektionen följt av domningar, klåda eller röda fläckar med svår smärta.
- rinnsnuva (*rinorré*)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Vumerity ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalburken. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är diroximelfumarat.

Varje kapsel innehåller 231 mg diroximelfumarat.

Övriga innehållsämnen är: Kapselinnehåll: metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) av typ A; krospovidon typ A; mikrokristallin cellulosa; kolloidal vattenfri kiseldioxid; trietylцитrat; talk; magnesiumstearat. Kapselhölje: hypromellos; titandioxid (E171); kaliumklorid; karragenan. Kapseltryck: svart järnoxid (E172), schellack, kaliumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vumerity 231 mg hårda enterokapslar är vita och märkta med ”DRF 231 mg” i svart bläck. Vumerity finns att tillgå i förpackningar som innehåller 120 eller 360 (3 x 120) kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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: +3572 2 765715

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.