VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Vumerity 231 mg magasýruþolin hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert magasýruþolið hart hylki inniheldur 231 mg díroxímelfúmarat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Magasýruþolið hart hylki

Hvít hylki, stærð 0 (u.þ.b. 22 mm að lengd), með áletruninni „DRF 231 mg“ í svörtu letri.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vumerity er ætlað til meðferðar við MS-sjúkdómi með endurteknum köstum hjá fullorðnum sjúklingum (sjá mikilvægar upplýsingar um staðfesta virkni hjá sjúklingahópum í kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð MS-sjúkdóms.

<u>Skammtar</u>

Upphafsskammtur er 231 mg tvisvar á dag. Eftir 7 daga skal auka skammtinn að ráðlögðum viðhaldsskammti, 462 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

Með því að minnka skammtinn tímabundið niður í 231 mg tvisvar á dag má hugsanlega draga úr húðroða og aukaverkunum frá meltingarvegi. Skipta skal aftur yfir í ráðlagðan viðhaldsskammt, 462 mg tvisvar á dag, innan eins mánaðar.

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt á ekki að tvöfalda skammt. Sjúklingurinn má eingöngu taka skammtinn sem gleymdist ef hann lætur 4 klst. líða á milli skammta. Að öðrum kosti þarf sjúklingurinn að bíða fram að næsta áætlaða skammti.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Samkvæmt niðurstöðum úr rannsóknum án samanburðar virðist öryggi díroxímelfúmarats hjá sjúklingum ≥55 ára vera sambærilegt og hjá sjúklingum <55 ára. Í klínískum rannsóknum á díroxímelfúmarati var útsetning sjúklinga 65 ára og eldri takmörkuð og fjöldi sjúklinga 65 ára og eldri var ekki nægilegur til að ákvarða hvort þeir svari meðferð á annan hátt en yngri sjúklingar (sjá kafla 5.2). Miðað við verkunarhátt virka efnisins liggja engar fræðilegar ástæður fyrir því að aðlaga skammta fyrir aldraða.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Engar rannsóknir hafa verið gerðar á langtímaöryggi díroxímelfúmarats hjá sjúklingum með miðlungs skerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Engar rannsóknir hafa verið gerðar á díroxímelfúmarati hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Vumerity hjá börnum og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára.

Notkun Vumerity á ekki við hjá börnum yngri en 10 ára til meðferðar við MS-sjúkdómi með endurteknum köstum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gleypa skal Vumerity hylkið í heilu lagi. Ekki má kremja eða tyggja hylkið né dreifa innihaldi þess á mat þar sem sýruhjúpurinn á innihaldi hylkjanna dregur úr ertandi áhrifum í meltingarvegi.

Taka má Vumerity með eða án fæðu (sjá kafla 5.2). Þol gegn húðroða eða aukaverkunum frá meltingarvegi kann að aukast með því að taka lyfið inn með fæðu (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða fyrir öðrum fúmarsýruesterum (sjá kafla 4.5).
Grunur um eða staðfest ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Díroxímelfúmarat og dímetýlfúmarat eru umbrotin í mónómetýlfúmarat strax eftir inntöku (sjá kafla 5.2). Áhætta tengd díroxímelfúmarati er áætluð svipuð og sú sem tilkynnt hefur verið fyrir dímetýlfúmarat jafnvel þó ekki hafi allt það sem talið er upp hér fyrir neðan fundist sérstaklega í tengslum við notkun díroxímelfúmarats.

Blóðrannsóknir/mælingar

Greint hefur verið frá breytingum í nýrnaprófunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með dímetýlfúmarati (sjá kafla 4.8). Klínísk áhrif þessara breytinga eru ekki þekkt. Ráðlagt er að meta nýrnastarfsemi (t.d. kreatínín, köfnunarefni úr þvagefni í blóði og þvagrannsókn) áður en meðferð með Vumerity hefst, eftir meðferð í 3 og 6 mánuði, með 6 til 12 mánaða millibili þar á eftir og eftir því sem klínískt á við.

Lifrarskemmdir af völdum lyfja, þ.m.t. hækkuð gildi lifrarensíma (≥3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda (ULN)) og hækkun á heildarmagni gallrauða (≥2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda), geta orsakast af meðferð með dímetýlfúmarati. Einkenni geta komið strax fram, eftir nokkrar vikur eða eftir lengri tíma. Komið hefur í ljós að aukaverkanir hafa gengið til baka eftir að meðferð var hætt. Ráðlagt er að meta amínótransferasa í sermi (t.d. alanín amínótransferasa (ALAT), aspartat amínótransferasa

(ASAT)) og heildarmagn gallrauða áður en meðferð hefst, meðan á meðferð stendur og eftir því sem klínískt á við.

Sjúklingar sem fá meðferð með díroxímelfúmarati geta þróað með sér eitilfrumnafæð (sjá kafla 4.8). Heildarblóðkornatalning, þar með talið á eitilfrumnafjölda, þarf að liggja fyrir áður en meðferð er hafin. Ef eitilfrumnafjöldi er undir eðlilegum mörkum skal ljúka við að gera ítarlegt mat á hugsanlegum orsökum áður en meðferð er hafin. Vumerity hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru með lítinn eitilfrumufjölda áður en meðferð hefst og því skal gæta varúðar við meðferð slíkra sjúklinga. Ekki skal hefja meðferð hjá sjúklingum með alvarlega eitilfrumnafæð (eitilfrumnafjölda $<0,5 \times 10^9$/l).

Þegar meðferð hefur verið hafin þarf að gera heildarblóðkornatalningu, þar með talið á eitilfrumnafjölda, á þriggja mánaða fresti.

Mælt er með aukinni árvekni vegna hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum með eitilfrumnafæð eins og hér segir:

- Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum með alvarlega langvarandi eitilfrumnafæð (eitilfrumnafjölda $<0,5 \times 10^9$/l) lengur en í 6 mánuði samfellt.
- Hjá sjúklingum með viðvarandi miðlungi mikla lækkun á eitilfrumnafjölda $\geq 0,5 \times 10^9$/l til $<0,8 \times 10^9$/l lengur en í 6 mánuði skal endurmeta ávinning/áhættu af meðferð.
- Hjá sjúklingum með eitilfrumnafjölda undir neðri mörkum eðlilegra gilda eins og þau eru skilgreind með rannsóknarviðmiðum á hverjum stað er mælt með reglulegu eftirliti með heildareitilfrumnafjölda. Hafa skal í huga viðbótarþætti sem gætu aukið enn frekar hættu einstakra sjúklinga á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (sjá undirkafla varðandi ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hér fyrir neðan).

Fylgjast skal með eitilfrumnafjölda þar til hann er kominn í samt lag (sjá kafla 5.1). Þegar hann er kominn í samt lag, en engir aðrir meðferðarkostir eru tiltækir, skal ákvörðun um hvort hefja skuli meðferð með Vumerity á ný eftir að henni var hætt, vera byggð á klínísku mati.

Segulómun (MRI)

Grunngildi segulómunar þarf að liggja fyrir til hliðsjónar áður en meðferð er hafin (yfirleitt innan 3 mánaða). Íhuga skal þörf á frekari segulómun samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum í hverju landi. Íhuga má segulómun sem hluta af frekara eftirliti hjá sjúklingum sem teljast vera í aukinni hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Ef klínískt rökstuddur grunur er um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal sjúkdómsgreining tafarlaust gerð með segulómun.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)

Greint hefur verið frá ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati (sjá kafla 4.8). Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er tækifærissýking sem John Cunningham veiran (JC-veiran) veldur og getur verið banvæn eða leitt til alvarlegrar fötlunar.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur komið fram með dímetýlfúmarati og öðrum lyfjum sem innihalda fúmarat þegar eitilfrumnafæð hefur verið til staðar (eitilfrumnafjöldi undir neðri mörkum eðlilegra gilda). Langvarandi miðlungsmikil til alvarleg eitilfrumnafæð virðist auka hættuna á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu með dímetýlfúmarati, en hins vegar er ekki hægt að útiloka áhættuna hjá sjúklingum með væga eitilfrumnafæð.

Viðbótarþættir sem gætu átt þátt í aukinni hættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu þegar eitilfrumnafæð er til staðar eru:

- tímalengd Vumerity meðferðar. Tilfelli eitilfrumnafæðar hafa komið fram eftir u.þ.b. 1 til 5 ára meðferð með dímetýlfúmarati, þótt nákvæmt samband við lengd meðferðar sé óþekkt.
- mikil fækkun CD4+ og sérstaklega CD8+ T-frumna, sem gegna mikilvægu hlutverki í ónæmisvörnum líkamans (sjá kafla 4.8), og
- fyrri ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi meðferð (sjá hér fyrir neðan).

Læknar skulu meta sjúklinga sína til að ákvarða hvort einkenni þeirra bendi til starfstruflana í taugakerfi og ef svo er, hvort þessi einkenni séu dæmigerð fyrir MS-sjúkdóm eða bendi hugsanlega til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu.

Við fyrstu einkenni sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal gera hlé á meðferð með Vumerity og framkvæma þarf viðeigandi greiningarrannsóknir, meðal annars þarf að greina JCV DNA í heila- og mænuvökva með kjarnsýrumögnunaraðferð (qPCR). Einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu geta verið svipuð MS-sjúkdómskasti. Dæmigerð einkenni sem tengjast ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu eru margbreytileg, aukast á nokkrum dögum eða vikum og eru m.a. aukið máttleysi í annarri hlið líkamans eða klunnalegar útlimahreyfingar, sjóntruflanir og breytt hugsun, minni og áttun sem leiða til ringlunar og persónuleikabreytinga. Læknar skulu sýna sérstaka árvekni gagnvart einkennum sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem sjúklingar taka jafnvel ekki eftir. Einnig skal ráðleggja sjúklingum að upplýsa maka sinn eða umönnunaraðila um meðferðina vegna þess að þeir kunna að taka eftir einkennum sem sjúklingurinn verður ekki var við.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur aðeins átt sér stað ef til staðar er JC-veiru smit. Hafa skal í huga að áhrif eitilfrumnafæðar á nákvæmni prófunar fyrir mótefni gegn JC-veiru hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með dímetýlfúmarati eða Vumerity. Einnig skal hafa í huga að neikvætt próf fyrir mótefni gegn JC-veiru (við eðlilegan eitilfrumnafjölda) útilokar ekki mögulegt JC-veiru smit síðar meir.

Ef sjúklingur fær ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu verður að stöðva notkun Vumerity fyrir fullt og allt.

Fyrri ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi meðferð

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta verkun og öryggi díroxímelfúmarats þegar sjúklingar hafa skipt úr annarri sjúkdómstemprandi meðferð. Þáttur fyrri ónæmisbælandi meðferðar í þróun ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu er hugsanlegur.

Tilfelli ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hafa komið fram hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með natalízúmabi, en hjá þeim er ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga þekkt áhætta. Læknar skulu vera meðvitaðir um að eitilfrumnafæð fylgir hugsanlega ekki tilfellum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem kemur fram eftir að meðferð með natalízúmabi var nýlega stöðvuð.

Auk þess kom meirihluti tilfella ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu með dímetýlfúmarati fyrir hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið ónæmistemprandi meðferð.

Þegar sjúklingar skipta úr annarri sjúkdómstemprandi meðferð yfir í meðferð með Vumerity skal taka tillit til helmingunartíma og verkunarháttar fyrri meðferðarinnar til þess að forðast viðbótar áhrif á ónæmiskerfið um leið og dregið er úr hættu á endurvirkjun MS-sjúkdómsins. Ráðlagt er að gera heildarblóðkornatalningu áður en meðferð er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur (sjá Blóðrannsóknir/mælingar hér fyrir ofan).

Alvarlega skert nýrnastarfsemi

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á langtíma öryggi díroxímelfúmarats hjá sjúklingum með miðlungs skerta til alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Þess vegna skal gæta varúðar þegar meðferð hjá þessum sjúklingum er íhuguð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Alvarlega skert lifrarstarfsemi

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á díroxímelfúmarati hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Þess vegna skal gæta varúðar þegar meðferð hjá þessum sjúklingum er íhuguð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Virkur alvarlegur sjúkdómur í meltingarfærum

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á díroxímelfúmarati hjá sjúklingum með virkan alvarlegan sjúkdóm í meltingarfærum. Þess vegna skal gæta varúðar þegar meðferð hjá þessum sjúklingum er íhuguð.

Roði (flushing)

Í klínískum lykilrannsóknum á dímetýlfúmarati fengu 3 sjúklingar af alls 2.560 sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati, alvarleg roðaeinkenni sem voru líklega ofnæmisviðbrögð eða bráðaofnæmislík viðbrögð. Þessar aukaverkanir voru ekki lífshættulegar en leiddu til sjúkrahússinnlagnar. Læknar sem ávísa og sjúklingar skulu vera vakandi fyrir þessum möguleika ef alvarleg húðroðaeinkenni koma fram við notkun Vumerity (sjá kafla 4.2, 4.5 og 4.8).

Niðurstöður rannsókna á heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að húðroði í tengslum við dímetýlfúmarat komi fram fyrir tilstilli prostaglandína. Meðferð í stuttan tíma með 75 mg af asetýlsalisýlsýru, ekki sýruhjúpaðri, gæti gagnast sjúklingum sem fá óbærilegan húðroða (sjá kafla 4.5). Í tveimur rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum dró úr tíðni og alvarleika húðroða á meðan inntöku stóð.

Bráðaofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðaofnæmis/bráðaofnæmislíkra viðbragða eftir gjöf díroxímelfúmarats eftir markaðssetningu. Einkenni geta m.a. verið mæði, súrefnisskortur, lágþrýstingur, ofnæmisbjúgur, útbrot eða ofsakláði. Verkunarháttur bráðaofnæmis af völdum dímetýlfúmarats er ekki þekktur. Þessar aukaverkanir koma yfirleitt fram eftir fyrsta skammtinn en geta einnig komið fram hvenær sem er meðan á meðferðinni stendur og geta verið alvarlegar og lífshættulegar. Ráðleggja skal sjúklingum að hætta notkun Vumerity og leita tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá einkenni bráðaofnæmis. Ekki skal hefja meðferðina á ný (sjá kafla 4.8).

Sýkingar

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu ásamt dímetýlfúmarati var tíðni sýkinga (60% samanborið við 58%) og alvarlegra sýkinga (2% samanborið við 2%) svipuð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati og þeim sem fengu lyfleysu, í sömu röð.

Díroxímelfúmarat hefur ónæmisstýrandi eiginleika (sjá kafla 5.1).

Gefa skal sjúklingum sem fá Vumerity fyrirmæli um að tilkynna lækni um einkenni sýkinga. Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal íhuga að hætta meðferð og endurmeta ávinning og áhættu áður en meðferð er hafin að nýju. Sjúklingar sem eru með alvarlegar sýkingar mega ekki hefja meðferð fyrr en sýkingin er horfin.

Tíðni alvarlegra sýkinga jókst ekki hjá sjúklingum í meðferð með dímetýlfúmarati sem voru með eitilfrumufjölda $<0,8 \times 10^9$/l eða $<0,5 \times 10^9$/l. Ef meðferð með Vumerity er haldið áfram þegar miðlungsmikil eða alvarleg langvarandi eitilfrumnafæð er til staðar er ekki hægt að útiloka hættuna á tækifærissýkingu, þ.m.t. ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (sjá undirkafla varðandi ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu).

Herpes zoster-sýkingar (ristill)

Komið hafa fram tilvik um herpes zoster-sýkingar við notkun díroxímelfúmarats og dímetýlfúmarats. Flest tilvikin sem tengdust notkun dímetýlfúmarats voru ekki alvarleg, en þó hefur verið greint frá alvarlegum tilvikum, þar á meðal dreifðri herpes zoster-sýkingu, augnristli, herpes zoster-sýkingu í eyra, herpes zoster-sýkingu í taugakerfi, herpes zoster mengisheilabólgu og herpes zoster mengismænubólgu. Þessi tilvik geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um herpes zoster-sýkingu, einkum þegar greint er frá samhliða eitilfrumnafæð. Ef herpes zoster-sýking kemur fram skal veita viðeigandi meðferð við

herpes zoster-sýkingu. Íhugið að stöðva meðferð hjá sjúklingum með alvarlegar sýkingar þar til sýkingin hefur gengið yfir (sjá kafla 4.8).

Upphaf meðferðar

Hefja skal meðferð smám saman til að draga úr tíðni roða og aukaverkana frá meltingarvegi (sjá kafla 4.2).

Fanconi-heilkenni

Greint hefur verið frá tilvikum Fanconi-heilkennis við notkun lyfja sem innihalda dímetýlfúmarat samhliða öðrum fúmarsýruesterum. Þar sem Fanconi-heilkennið er yfirleitt afturkræft er mikilvægt að greina það snemma og stöðva meðferð með Vumerity til að koma í veg fyrir skerta nýrnastarfsemi og beinmeyru. Helstu einkennin eru próteinmiga, sykurmiga (með eðlilegum blóðsykursgildum), amínósýrumiga (hyperaminoaciduria) og fosfatmiga (hugsanlega samhliða blóðfosfatskorti). Við versnun heilkennisins kunna að koma fram einkenni á borð við ofsamigu, ofþorsta og vöðvaslappleika í nærlægum vöðvum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur beinmeyra með blóðfosfatskorti og almennum beinverkjum, hækkun alkalísks fosfatasa í sermi og álagsbrot komið fram. Mikilvægt er að hafa í huga að Fanconi-heilkenni getur komið fram án hækkaðra kreatíníngilda eða lækkaðs gaukulsíunarhraða. Ef einkenni eru óljós skal íhuga Fanconi-heilkenni og framkvæma viðeigandi rannsóknir.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Forðast skal samhliða notkun annarra fúmarsýruestera (til staðbundinnar eða altækrar notkunar) meðan á meðferð stendur.

Ekki skal gefa Vumerity samhliða dímetýlfúmarati.

Möguleg hætta á milliverkunum greindist hvorki í *in vitro* og/eða *in vivo* hömlunarrannsóknum á ferjum, í *in vitro* CYP-hömlunar og -virkjunarrannsóknum né í rannsóknum á próteinbindingu díroxímelfúmarats og helstu umbrotsefnum þess, virka umbrotsefninu mónómetýlfúmarat og óvirka umbrotsefninu 2-hýdroxýetýl súkkinimíð (HES).

In vitro CYP-virkjunarprófanir sýndu ekki fram á milliverkun dímetýlfúmarats og getnaðarvarnataflna þó slíkt hafi ekki verið rannsakað með díroxímelfúmarati. Þegar dímetýlfúmarat var gefið samtímis samsettum getnaðarvarnartöflum (norgestimat og etinýlestradíól), í *in vivo* rannsókn, kom engin breyting fram sem skiptir máli fyrir útsetningu fyrir getnaðarvarnartöflum. Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið framkvæmdar með getnaðarvarnartöflum sem innihalda önnur prógestagen, samt sem áður er ekki búist við að díroxímelfúmarat hafi áhrif á útsetningu fyrir þeim.

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á notkun díroxímelfúmarats samhliða æxlishemjandi eða ónæmisbælandi meðferð og því skal gæta varúðar við notkun samhliða slíkri meðferð. Í klínískum rannsóknum á MS sjúkdómi tengdist samhliða meðferð við köstum með barksteragjöf í bláæð í stuttum lotum ekki klínískt marktækri aukningu á sýkingum.

Íhuga má gjöf dauðra bóluefna samkvæmt bólusetningaráætlunum í viðkomandi landi meðan á meðferð með Vumerity stendur. Í klínískri rannsókn á alls 71 sjúklingi með MS sjúkdóm með endurteknum köstum varð sambærileg ónæmissvörun (skilgreind sem ≥ 2 föld aukning á mótefnatíter eftir bólusetningu frá því fyrir bólusetningu) hjá sjúklingum sem fengu 240 mg tvisvar á sólarhring af dímetýlfúmarti í að minnsta kosti 6 mánuði (n=38) eða ópegýlerað interferón í að minnsta kosti 3 mánuði (n=33), við stífkrampaafeitri (endursvarsmótefnavaka (recall antigen)) og við samtengdu meningókokka C fjölsykrubóluefni (nýjum mótefnavaka (neoantigen)), en ónæmissvörunin við mismunandi sermisgerðum af ósamtengdu 23-gildu pneumókokkafjölsykrubóluefni (T-frumu óháðum mótefnavaka) var breytileg í báðum meðferðarhópunum. Jákvæð ónæmissvörun skilgreind sem ≥4-föld aukning á mótefnatíter við bóluefnunum þremur náðist hjá færri sjúklingum í báðum meðferðarhópunum. Örlítill tölulegur munur greindist á svörun við stífkrampaafeitri og pneumókokkafjölsykrum af sermisgerð 3, ópegýleruðu interferóni í hag.

Engar klínískar niðurstöður liggja fyrir um verkun og öryggi notkunar lifandi veiklaðra bóluefna hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Vumerity. Lifandi bóluefnum gæti fylgt aukin áhætta á klínískri sýkingu og því skal ekki gefa þau sjúklingum nema í undantekningartilfellum, þegar þessi áhætta telst vera minni en hættan fyrir sjúkling að vera ekki bólusettur.

Niðurstöður rannsókna á heilbrigðum sjálfboðaliðum benda til þess að húðroði í tengslum við dímetýlfúmarat komi fram fyrir tilstilli prostaglandína. Í tveimur rannsóknum á dímetýlfúmarati með heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði gjöf 325 mg (eða jafngildi þeirra) af asetýlsalisýlsýru, ekki sýruhjúpaðri, 30 mínútum áður en dímetýlfúmarat var tekið, annars vegar í fjóra daga og hins vegar í 4 vikur, ekki áhrif á lyfjahvörf dímetýlfúmarat. Íhuga skal mögulega áhættu meðferðar með asetýlsalisýlsýru áður en hún er notuð samhliða Vumerity hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum. Samfelld langtímanotkun (> 4 vikur) asetýlsalisýlsýru hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Samhliða meðferð með lyfjum sem hafa eiturverkun á nýru (svo sem amínóglýkósíði, þvagræsilyfjum, bólgueyðandi gigtarlyfjum eða litíum) kann að auka hættu á aukaverkunum á nýru (t.d. próteinmigu, sjá kafla 4.8) hjá sjúklingum sem nota Vumerity (sjá kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun díroxímelfúmarats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Vumerity er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota viðeigandi getnaðarvarnir (sjá kafla 4.5). Þungaðar konur ættu ekki að nota Vumerity nema brýna nauðsyn beri til og hugsanlegur ávinningur réttlæti hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort díroxímelfúmarat eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með Vumerity.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif Vumerity á frjósemi manna. Gögn úr dýrarannsóknum með díroxímelfúmarati sýndu ekki fram á skerta frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns dýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vumerity hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggismati

Við inntöku eru díroxímelfúmarat og dímetýlfúmarat umbrotin hratt í mónómetýlfúmarat áður en þau komast í blóðrásina, aukaverkanir eru svipaðar eftir umbrot.

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati voru roði í húð (35%) og aukaverkanir frá meltingarvegi (þ.e. niðurgangur 14%, ógleði 12%, kviðverkir 10%, verkur ofarlega í kvið 10%). Algengustu aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati voru húðroði (3%) og aukaverkanir frá meltingarvegi (4%).

Tafla yfir aukaverkanir

Þær aukaverkanir sem oftast voru tilkynntar hjá sjúklingum sem fengu dímetýlfúmarat samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í tveim mikilvægum 3. stigs klínískum lykilrannsóknum með samanburði við lyfleysu og við reynslu eftir markaðssetningu eru sýndar í töflu 1.

Aukaverkanirnar eru skráðar samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum. Tíðni aukaverkana hér á eftir er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir

MedDRA-flokkun eftir líffærum	**Aukaverkun**	**Tíðniflokkur**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Maga- og garnabólga	Algengar
	Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML)[1]	Tíðni ekki þekkt
	Herpes zoster (ristill)[1]	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Eitilfrumnafæð[1,2]	Algengar
	Hvítfrumnafæð	Algengar
	Blóðflagnafæð	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Sjaldgæfar
	Bráðaofnæmi	Tíðni ekki þekkt
	Mæði	Tíðni ekki þekkt
	Súrefnisskortur	Tíðni ekki þekkt
	Lágþrýstingur	Tíðni ekki þekkt
	Ofnæmisbjúgur	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Sviðatilfinning	Algengar
Æðar	Roði í húð[1]	Mjög algengar
	Hitasteypa	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Nefrennsli	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar
	Ógleði	Mjög algengar
	Verkur ofarlega í kvið	Mjög algengar
	Kviðverkir	Mjög algengar
	Uppköst	Algengar
	Meltingarónot	Algengar
	Magabólga	Algengar
	Meltingarkvilli	Algengar
Lifur og gall	Aukinn aspartatamínótransferasi[1]	Algengar
	Aukinn alanínamínótransferasi[1]	Algengar
	Lifrarskemmdir af völdum lyfja	Mjög sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Kláði	Algengar
	Útbrot	Algengar
	Roðaþot	Algengar
	Hárlos	Algengar
Nýru og þvagfæri	Próteinmiga	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hitatilfinning	Algengar

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðniflokkur
Rannsóknaniðurstöður	Ketón í þvagi	Mjög algengar
	Albúmín í þvagi	Algengar
	Fækkun hvítra blóðkorna	Algengar

[1] Sjá frekari upplýsingar í „Lýsing á völdum aukaverkunum“

[2] Greint var frá eitilfrumnafæð með tíðninni „mjög algeng“ í 3. stigs opinni rannsókn án samanburðar með díroxímelfúmarati

Lýsing á völdum aukaverkunum

Roði

Í dímetýlfúmarat samanburðarrannsóknum með lyfleysu var tíðni húðroða (34% miðað við 5%) og hitasteypu (7% miðað við 2%) meiri hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með 240 mg af dímetýlfúmarati tvisvar á dag miðað við lyfleysu. Roða er yfirleitt lýst sem húðroða eða hitasteypu en getur innifalið önnur einkenni (t.d. hitatilfinningu, húðroða, kláða og sviðatilfinningu). Roði kemur yfirleitt fram í upphafi meðferðar (einkum fyrsta mánuðinn) og hjá þeim sjúklingum sem finna fyrir roða gætu þessar aukaverkanir áfram komið fram öðru hvoru við meðferð með dímetýlfúmarati. Roðinn var vægur eða í meðallagi alvarlegur hjá meirihluta þeirra sjúklinga sem fundu fyrir roða. 3% sjúklinga sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati hættu meðferð vegna húðroða. Alvarlegur roði, sem getur einkennst af útbreiddu roðaþoti, útbrotum og/eða kláða, sást hjá minna en 1% sjúklinga sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Í 3. stigs tvíblindri rannsókn með díroxímelfúmarati (sjá kafla 5.1) var greint frá húðroða hjá 32,8% og hitasteypu hjá 1,6% sjúklinga sem fengu díroxímelfúmarat og hjá 40,6% og 0,8% sjúklinga sem fengu dímetýlfúmarat. Engin alvarleg tilvik roða í húð komu fram og ekki þurfti að hætta meðferðinni vegna roða í húð.

Meltingarfæri

Tíðni aukaverkana frá meltingarvegi, t.d. niðurgangur (14% miðað við 10%), ógleði (12% miðað við 9%), verkur ofarlega í kvið (10% miðað við 6%), kviðverkir (9% miðað við 4%), uppköst (8% miðað við 5%) og meltingartruflanir (5% miðað við 3%) var meiri hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati miðað þá sem fengu lyfleysu. Aukaverkanir frá meltingarvegi koma yfirleitt fram í upphafi meðferðar (einkum fyrsta mánuðinn) og hjá sjúklingum sem finna fyrir aukaverkunum frá meltingarvegi gætu þessar aukaverkanir áfram komið fram öðru hvoru við meðferð með dímetýlfúmarati. Hjá flestum sjúklingum sem fundu fyrir aukaverkunum frá meltingarvegi voru þær vægar eða miðlungi alvarlegar. Fjögur prósent (4%) sjúklinga sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati hættu meðferð vegna aukaverkana frá meltingarvegi. Tíðni alvarlegra aukaverkana frá meltingarvegi, þar á meðal magabólgu og maga- og garnabólgu, var 1% hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir frá meltingarvegi sem tilkynntar hafa verið í klínískum rannsóknum með díroxímelfúmarati og dímetýlfúmarati koma fram í kafla 5.1.

Lifrarstarfsemi

Samkvæmt upplýsingum úr samanburðarrannsóknum á dímetýlfúmarati með lyfleysu var meirihluti sjúklinga með hækkun á lifrartransamínasa sem var <3 sinnum efri mörk eðlilegs gildis (ULN). Aukin tíðni hækkunar á lifrartransamínösum hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati miðað við þá sem fengu lyfleysu var aðallega á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Aukning á alanínamínótransferasa og aspartatamínótransferasa sem var ≥3 sinnum efri mörk eðlilegs gildis greindist, í sömu röð, hjá 5% og 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 6% og 2% sjúklinga sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati. Brotthvarf vegna hækkaðra lifrartransamínasa var <1% og sambærilegt á milli sjúklinga sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati og þeim sem fengu lyfleysu. Aukning á transamínösum sem voru ≥3 x efri mörk eðlilegs gildis með samtímis aukningu á heildarmagni

gallrauða sem var >2 x efri mörk eðlilegs gildis sem gefur til kynna lifrarskemmdir af völdum lyfja, sáust ekki í samanburðarrannsóknum með lyfleysu, en greint hefur verið frá slíku eftir markaðssetningu eftir töku dímetýlfúmarats, sem gekk til baka þegar meðferð með dímetýlfúmarati var hætt.

Eitilfrumnafæð

Í 3.stigs, opinni rannsókn á díroxímelfúmarati, án samanburðar, var meðferð hætt hjá sjúklingum með staðfestan eitilfrumufjölda <0,5 x 10^9/l sem varði í ≥4 vikur.

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu fyrir dímetýlfúmarat voru gildi fyrir eitilfrumur eðlileg hjá flestum sjúklingum (>98%) áður en meðferð hófst. Þegar meðferð hófst með dímetýlfúmarati minnkaði meðalgildi eitilfrumna fyrsta árið en náði jafnvægi þar á eftir. Að meðaltali minnkaði eitilfrumnafjöldi um u.þ.b.30% af grunngildi. Meðal- og miðgildi eitilfrumnafjölda voru innan eðlilegra marka. Eitilfrumnafjöldi greindist <0,5 × 10^9/l hjá <1% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 6% sjúklinga sem fengu dímetýlfúmarat. Eitilfrumnafjöldi greindist <0,2 × 10^9/l hjá 1 sjúklingi sem fékk dímetýlfúmarat en engum sjúklingi sem fékk lyfleysu.

Í klínískum rannsóknum (bæði með og án samanburðar) höfðu 41% sjúklinga sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati eitilfrumnafæð (skilgreint í þessum rannsóknum sem <0,91 x 10^9/l). Væg eitilfrumnafæð (fjöldi ≥0,8 × 10^9/l til <0,91 × 10^9/l) sást hjá 28% sjúklinga; miðlungsmikil eitilfrumnafæð (fjöldi ≥0,5 × 10^9/l til <0,8 × 10^9/l) lengur en í sex mánuði samfellt sást hjá 11% sjúklinga; alvarleg eitilfrumnafæð (fjöldi <0,5 × 10^9/l) lengur en í sex mánuði samfellt sást hjá 2% sjúklinga. Hjá flestum í hópnum með alvarlega eitilfrumnafæð viðhélst eitilfrumnafjöldinn í <0,5 × 10^9/l með áframhaldandi meðferð.

Í framsýnni rannsókn án samanburðar eftir markaðssetningu lyfsins kom auk þess fram í meðferðarviku 48 með dímetýlfúmarati (n=185) CD4+ T frumu fækkun sem var í meðallagi (fjöldi ≥ 0,2 ×10^9/l til <0,4×10^9/l) hjá allt að 37% sjúklinga eða mikil fækkun (<0,2×10^9/l) hjá 6% sjúklinga, meðan fækkun CD8+ T -frumna var algengari, þ.e. var <0,2×10^9/l hjá allt að 59% sjúklinga og <0,1×10^9/l hjá 25% sjúklinga.

Í klínískum rannsóknum með og án samanburðar var fylgst með sjúklingum með eitilfrumnafjölda undir eðlilegum neðri mörkum (LLN) sem hættu meðferð með dímetýlfúmarati með tilliti til þess hvort eitilfrumnafjöldi næði aftur neðri mörkum eðlilegs gildis (sjá kafla 5.1).

Sýkingar, þar á meðal ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga og tækifærissýkingar

Greint hefur verið frá tilfellum JC-veirusýkingar sem veldur ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) með dímetýlfúmarati (sjá kafla 4.4). Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur verið banvæn eða leitt til alvarlegrar fötlunar. Í einni klínískri rannsókn fékk einn sjúklingur sem notaði dímetýlfúmarat og var með langvarandi alvarlega eitilfrumnafæð (eitilfrumnafjöldi að mestu <0,5 × 10^9/l í 3,5 ár) ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem leiddi til dauða. Eftir markaðssetningu hefur einnig komið fram ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga við miðlungsmikla og væga eitilfrumnafæð (>0,5 × 10^9/l allt að <neðri mörk eðlilegs gildis eins og þau eru skilgreind með rannsóknarviðmiðum).

Í sumum tilfellum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu þar sem fram fór greining á undirflokkum T-frumna við greiningu ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, kom fram að fjöldi CD8+ T-frumna var lækkaður í <0,1 × 10^9/l, hins vegar var lækkun á fjölda CD4+ T -frumna breytileg (á bilinu <0,05 til 0,5 × 10^9/l) og var í meira samræmi við alvarleika eitilfrumnafæðarinnar (<0,5 x 10^9/l til <neðri mörk eðlilegs gildis). Þar af leiðandi var hlutfall CD4+/CD8+ hækkað hjá þessum sjúklingum.

Langvarandi miðlungsmikil til alvarleg eitilfrumnafæð virðist auka hættuna á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu með dímetýlfúmarati og einnig díroxímelfúmarati, þó kom ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga einnig fram hjá sjúklingum með væga eitilfrumnafæð. Auk þess hefur meirihluti tilfella ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu eftir markaðssetningu komið fyrir hjá sjúklingum

>50 ára.

Greint hefur verið frá herpes zoster-sýkingum við notkun dímetýlfúmarats. Í langtímaframhaldsrannsókn þar sem 1736 sjúklingar með MS fengu dímetýlfúmarat fengu um það bil 5% þátttakenda herpes zoster-sýkingu einu sinni eða oftar, flest tilvikin voru væg til í meðallagi alvarleg. Hjá flestum sjúklingum, þar á meðal þeim sem fengu alvarlega herpes zoster-sýkingu, var fjöldi eitilfrumna yfir eðlilegum neðri mörkum. Hjá flestum sjúklingum með eitilfrumnafjölda undir neðri mörkum eðlilegs gildis á sama tíma, var eitilfrumnafæð talin miðlungsmikil eða alvarleg. Flest tilvik herpes zoster-sýkinga sem hafa sést eftir markaðssetningu teljast ekki alvarleg og svöruðu meðferð. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um heildareitilfrumufjölda (ALC) hjá sjúklingum með herpes zoster-sýkingar eftir markaðssetningu. Hins vegar voru flestir sjúklingar með eitilfrumnafæð sem var miðlungsmikil ($\geq 0{,}5 \times 10^9$/l til $< 0{,}8 \times 10^9$/l) eða alvarleg ($< 0{,}5 \times 10^9$/l til $0{,}2 \times 10^9$/l) í þeim tilvikum þar sem greint var frá þeim (sjá kafla 4.4).

Frávik í rannsóknarniðurstöðum

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu mældist ketón í þvagi (1+ eða meira) hærra hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati (45%) miðað við þá sem fengu lyfleysu (10%). Engar óæskilegar klínískar afleiðingar komu fram í klínískum rannsóknum.

Gildi 1,25-díhýdroxývítamíns D lækkuðu hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati miðað við þá sem fengu lyfleysu (miðgildi hlutfallslegrar lækkunar frá grunngildi á tveimur árum var 25% miðað við 15%) og gildi kalkkirtlahormóns (PTH) hækkaði hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati miðað við þá sem fengu lyfleysu (miðgildi hlutfallslegrar hækkunar frá grunngildi á tveimur árum var 29% miðað við 15%). Meðalgildi beggja þátta voru innan eðlilegra marka.

Skammvinn aukning á meðalfjölda eósínfíkla kom fram á fyrstu 2 mánuðum meðferðar með dímetýlfúmarati.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi Vumerity hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Í ofskömmtunartilfellum sem greint hefur verið frá voru einkennin sem lýst var í samræmi við þekktar aukaverkanir fyrir lyfið. Ekki eru þekkt nein meðferðarúrræði til að auka útskilnað díroxímelfúmarats og ekkert þekkt mótefni er til. Komi til ofskömmtunar er ráðlegt að hefja stuðningsmeðferð við klínískum einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, önnur ónæmisbælandi lyf. ATC-flokkur: L04AX09

Verkunarháttur

Verkunarháttur meðferðaráhrifa díroxímelfúmarats á MS-sjúkdóm er ekki að fullu kunnur. Díroxímelfúmarat verkar í gegnum helsta virka umbrotsefnið, mónómetýlfúmarat. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að lyfhrifasvörun mónómetýlfúmarats virðist, að minnsta kosti að hluta til, verða fyrir tilstilli virkjunar Nrf2-umritunarboðleiða (e. nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2). Sýnt hefur verið fram á að dímetýlfúmarat fjölgar viðtökum Nrf2-háðra andoxandi gena í sjúklingum.

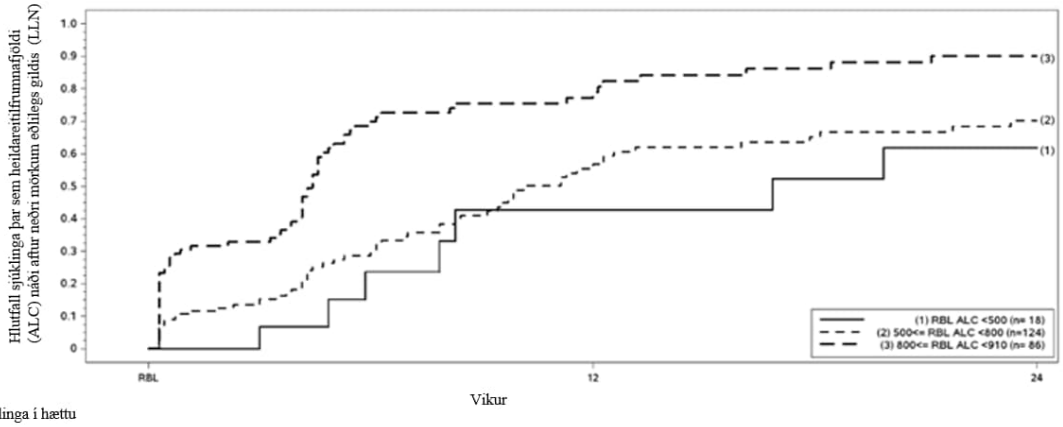
Lyfhrif

Áhrif á ónæmiskerfið

Dímetýlfúmarat sýndi bólgueyðandi og ónæmisstýrandi eiginleika í klínískum rannsóknum. Dímetýlfúmarat og mónómetýlfúmarat (virka umbrotsefni díroxímelfúmarats og dímetýlfúmarats) draga verulega úr virkjun ónæmisfrumna og losun bólguhvetjandi cýtókína þar á eftir vegna bólguáreitis og hafa enn fremur áhrif á svipgerð eitilfrumna með því að draga úr losun bólguhvetjandi cýtókína (T_H1, T_H17) og örva bólgueyðandi framleiðslu(T_H2). Þegar meðferð hófst með díametýlfúmarati, í 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm (DEFINE, CONFIRM og ENDORSE), minnkuðu meðalgildi eitilfrumna að meðaltali um 30% af grunngildi fyrsta árið en náðu jafnvægi þar á eftir. Í þessum rannsóknum var fylgst með sjúklingum með eitilfrumnafjölda undir neðri mörkum eðlilegs gildis (LLN, 910 frumur/mm^3) sem hættu meðferð með dímetýlfúmarati með tilliti til þess hvort eitilfrumnafjöldi næði aftur neðri mörkum eðlilegs gildis.

Mynd 1 sýnir hlutfall sjúklinga sem áætlað er að nái neðri mörkum eðlilegs gildis byggt á Kaplan-Meier aðferðinni án langvarandi alvarlegrar eitilfrumnafæðar. Grunngildi fyrir bata (recovery baseline, RBL) var skilgreint sem síðasti heildareitilfrumufjöldi (ALC) meðan á meðferð stóð áður en meðferð með dímetýlfúmarati var hætt. Áætlað hlutfall sjúklinga sem náðu neðri mörkum eðlilegs gildis (ALC $\geq 0{,}9 \times 10^9$/l) í viku 12 og viku 24 sem voru með væga, miðlungsmikla eða alvarlega eitilfrumnafæð við grunngildi fyrir bata, er sýnt í töflu 2, töflu 3 og töflu 4 með 95% öryggisbilum (pointwise confidence intervals). Staðalskekkja Kaplan-Meier matsins á lifunarfallinu er reiknuð út með jöfnu Greenwoods.

Mynd 1: Kaplan-Meier aðferð; Hlutfall sjúklinga sem náðu bata upp í ≥ 910 frumur/mm^3, þ.e. neðri mörk eðlilegs gildis (LLN), frá grunngildi fyrir bata (RBL)



Fjöldi sjúklinga í hættu			
RBL: ALC < 500 frumur/mm^3	18	6	4
RBL: ALC ≥ 500 til < 800 frumur/mm^3	124	33	17
RBL: ALC ≥ 800 til < 910 frumur/mm^3	86	12	4

Tafla 2: Kaplan-Meier aðferð. Hlutfall sjúklinga sem áætlað var að næðu neðri mörkum eðlilegs gildis (LLN), sem voru með væga eitilfrumnafæð við grunngildi fyrir bata (RBL), að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafæð

Fjöldi sjúklinga í áhættu, með væga eitilfrumnafæð[a]	**Í upphafi N=86**	**Vika 12 N=12**	**Vika 24 N=4**
Hlutfall sem náði LLN (95% öryggisbil)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

[a] Sjúklingar með heildareitilfrumnafjölda < 910 og ≥ 800 frumur/mm^3 við grunngildi fyrir bata, að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafæð.

Tafla 3: Kaplan-Meier aðferð. Hlutfall sjúklinga sem áætlað var að næðu neðri mörkum eðlilegs gildis (LLN), sem voru með miðlungsmikla eitilfrumnafæð við grunngildi fyrir bata (RBL), að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafæð

Fjöldi sjúklinga í áhættu, með miðlungsmikla eitilfrumnafæð[a]	**Í upphafi N=124**	**Vika 12 N=33**	**Vika 24 N=17**
Hlutfall sem náði LLN (95% öryggisbil)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

[a] Sjúklingar með heildareitilfrumnafjölda < 800 og ≥ 500 frumur/mm^3 við grunngildi fyrir bata, að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafæð.

Tafla 4: Kaplan-Meier aðferð. Hlutfall sjúklinga sem áætlað var að næðu neðri mörkum eðlilegs gildis (LLN), sem voru með alvarlega eitilfrumnafæð við grunngildi fyrir bata (RBL), að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafæð

Fjöldi sjúklinga í áhættu, með alvarlega eitilfrumnafæð[a]	**Í upphafi N=18**	**Vika 12 N=6**	**Vika 24 N=4**
Hlutfall sem náði LLN (95% öryggisbil)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

[a] Sjúklingar með heildareitilfrumnafjölda < 500 frumur/mm^3 við grunngildi fyrir bata, að undanskildum sjúklingum með langvarandi alvarlega eitilfrumnafæð.

Verkun og öryggi

Við inntöku umbrotna díroxímelfúmarat og dímetýlfúmarat hratt í sama virka umbrotsefnið, mónómetýlfúmarat, áður en þau berast í útæðablóðrás. Sýnt hefur verið fram á sambærileg lyfjahvörf fyrir díroxímelfúmarat og dímetýlfúmarat með greiningu á útsetningu fyrir mónómetýlfúmarati (sjá kafla 5.2) og því er búist við að verkun sé svipuð.

Klínískar rannsóknir á dímetýlfúmarati

Gerðar voru tvær, tveggja ára slembiraðaðar, tvíblindar, samanburðarrannsóknir með lyfleysu, (DEFINE með 1.234 sjúklingum og CONFIRM með 1.417 sjúklingum) hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum. Sjúklingar með ágengan MS-sjúkdóm tóku ekki þátt í þessum rannsóknum.

Sýnt var fram á verkun (sjá töflu að neðan) og öryggi hjá sjúklingum sem höfðu fötlunarstig á bilinu 0 til og með 5 samkvæmt EDSS-kvarða (Expanded Disability Status Scale) og höfðu fengið minnst 1 kast síðasta árið fyrir slembiröðunina eða höfðu samkvæmt segulómun (MRI) á síðustu 6 vikunum fyrir slembiröðun minnst eina meinsemd sem hleður upp gadolíníum (Gd+). Í rannsókn CONFIRM var samanburður við glatíramerasetat með blindum rannsakanda (þ.e. læknir/rannsakandi í rannsókn sem bar mat á svörun við meðferð var blindaður).

Miðgildi grunngilda sjúklinga í DEFINE rannsókninni voru: aldur 39 ár, tímalengd sjúkdóms 7,0 ár og EDSS-fötlunarstig 2,0. Auk þess höfðu 16% sjúklinga EDSS-stig >3,5, 28% fengu ≥2 köst árið á undan og 42% höfðu áður hlotið aðra viðurkennda meðferð við MS-sjúkdómi. Í MRI-

rannsóknarþýðinu höfðu 36% sjúklinga Gd+ meinsemdir þegar rannsóknin hófst (meðalgildi Gd+ meinsemda 1,4).

Miðgildi grunngilda sjúklinga í CONFIRM rannsókninni voru: aldur 37 ár, tímalengd sjúkdóms 6,0 ár og EDSS-fötlunarstig 2,5. Auk þess höfðu 17% sjúklinga EDSS-stig >3,5, 32% fengu ≥2 köst árið á undan og 30% höfðu áður hlotið aðra viðurkennda meðferð við MS-sjúkdómi. Í MRI-rannsóknarþýðinu höfðu 45% sjúklinga Gd+ meinsemdir þegar rannsóknin hófst (meðalgildi Gd+ meinsemda 2,4).

Sjúklingar sem hlutu meðferð með dímetýlfúmarati sýndu klínískt og tölfræðilega marktæka lækkun á þessum tveimur endapunktum, aðalendapunkti rannsóknar DEFINE, hlutfalli sjúklinga sem fékk köst á tveimur árum, og aðalendapunkti rannsóknar CONFIRM, kastatíðni á ársgrundvelli (annualised relapse rate) í tvö ár.

Kastatíðni glatíramerasetats og lyfleysu á ársgrundvelli var 0,286 og 0,401 í rannsókn CONFIRM, í sömu röð, sem samsvarar 29% lækkun (p=0,013).

	DEFINE		**CONFIRM**		
	Lyfleysa	**dímetýlfúmarat 240 mg tvisvar á dag**	**Lyfleysa**	**dímetýlfúmarat 240 mg tvisvar á dag**	**Glatíramer asetat**
Klínískir endapunktar[a]					
Fjöldi sjúklinga	408	410	363	359	350
Kastatíðni á ársgrundvelli	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Tíðnihlutfall (95% CI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Kastahlutfall	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Hlutfall sjúklinga með staðfesta versnun fötlunar í 12 vikur	0,271	0,164**	0,169	0,128[#]	0,156[#]
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Hlutfall sjúklinga með staðfesta versnun fötlunar í 24 vikur	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Endapunktar segulómunar[b]					
Fjöldi sjúklinga	165	152	144	147	161
Meðalfjöldi (miðgildi) nýrra eða nýstækkandi meinsemda á T2 á tveimur árum	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Meðalhlutfall meinsemda (95% CI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Meðalfjöldi (miðgildi) Gd+meinsemda á tveimur árum	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Líkindahlutfall (95% CI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)

	DEFINE		CONFIRM		
	Lyfleysa	**dímetýlfúmarat 240 mg tvisvar á dag**	**Lyfleysa**	**dímetýlfúmarat 240 mg tvisvar á dag**	**Glatíramer asetat**
Meðalfjöldi (miðgildi) nýrra T1 seguldaufra meinsemda á tveimur árum	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Meðalhlutfall meinsemda (95% CI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

[a] Öll greining á klínískum endapunktum var samkvæmt meðferðaráætlun; [b] Greining á segulómun var gerð hjá MRI-rannsóknarþýðinu..
*P-gildi <0,05; **P-gildi <0,01; ***P-gildi <0,0001; #ekki tölfræðilega marktækt

Í opinni 8 ára framhaldsrannsókn (ENDORSE) án samanburðar voru skráðir 1.736 gjaldgengir sjúklingar með MS-sjúkdóm og endurtekin köst úr lykilrannsóknunum (DEFINE og CONFIRM). Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að meta langtímaöryggi dímetýlfúmarats hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum. Af sjúklingunum 1.736 fékk um það bil helmingur (909, 52%) meðferð í 6 ár eða lengur. 501 sjúklingur fékk samfellda meðferð með dímetýlfúmarati, 240 mg tvisvar á dag, í öllum þremur rannsóknunum og 249 sjúklingar sem fengu meðferð með lyfleysu í fyrri rannsóknum, DEFINE og CONFIRM, fengu meðferð með 240 mg tvisvar á dag í ENDORSE rannsókninni. Sjúklingar sem fengu samfellda meðferð tvisvar á dag voru í meðferð í allt að 12 ár.

Á meðan á ENDORSE rannsókninni stóð fékk meira en helmingur allra sjúklinga sem fengu meðferð með 240 mg af dímetýlfúmarati tvisvar á dag, engin köst. Hjá sjúklingum sem fengu samfellda meðferð tvisvar á dag í öllum þremur rannsóknunum var aðlöguð (adjusted) kastatíðni á ársgrundvelli 0,187 (95% CI: 0,156; 0,224) í rannsóknunum DEFINE og CONFIRM og 0,141 (95% CI: 0,119; 0,167 í ENDORSE rannsókninni. Hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð með lyfleysu lækkaði aðlöguð kastatíðni á ársgrundvelli úr 0,330 (95% CI: 0,266; 0,408) í DEFINE og CONFIRM rannsóknunum niður í 0,149 (95% CI: 0,116; 0,190) í ENDORSE rannsókninni.

Í ENDORSE rannsókninni hafði meirihluti sjúklinga (>75%) ekki staðfesta versnun fötlunar (mæld sem 6 mánaða viðvarandi versnun fötlunar). Samanlagðar niðurstöður úr rannsóknunum þremur sýndu fram á að sjúklingar sem fengu meðferð með dímetýlfúmarati höfðu stöðuga og lága tíðni staðfestrar versnunar á fötlun með lítilsháttar hækkun á meðaltali stiga í ENDORSE. Segulómunarmat (allt að sjötta ári sem náði til 752 sjúklinga sem höfðu áður verið hluti af segulómunar-rannsóknarþýðinu í DEFINE og CONFIRM) sýndi að meirihluti sjúklinga (u.þ.b. 90%) hafði enga meinsemd sem hleður upp Gd. Í þessi 6 ár var árlegur, leiðréttur meðalfjöldi nýrra eða nýstækkandi T2 og T1 skemmda áfram lágur.

Verkun hjá sjúklingum með afar virkan sjúkdóm:
Í rannsóknum DEFINE og CONFIRM sást samræmi í áhrifum meðferðar á köst hjá undirhópi sjúklinga með afar virkan sjúkdóm en ekki sáust skýr merki um áhrif á tímalengd samfelldrar versnunar fötlunar í 3 mánuði. Vegna hönnunar rannsóknanna var afar virkur sjúkdómur skilgreindur sem eftirfarandi:

- Sjúklingar sem fengu 2 eða fleiri köst á einu ári, höfðu eina eða fleiri meinsemdir í heila sem hlaða upp Gd samkvæmt segulómun (n=42 í DEFINE; n=51 í CONFIRM) eða,
- Sjúklingar sem ekki hafa svarað heilli og fullnægjandi meðferðarlotu (meðferð í minnst eitt ár) með beta-interferóni, hafa fengið að minnsta kosti 1 kast á undangengnu ári meðferðar og verið með minnst 9 segulskærar T2 meinsemdir á segulómun af höfði eða að minnsta kosti 1 meinsemd sem hleður upp Gd, eða sjúklingar sem hafa óbreytta eða aukna kastatíðni árið á undan miðað við síðustu 2 ár (n=177 í DEFINE; n=141 í CONFIRM).

Klínískar rannsóknir á Vumerity

Þol meltingarvegar gagnvart díroxímelfúmarati var mælt í slembiraðaðri, fjölsetra, 3. stigs rannsókn (EVOLVE-MS-2) hjá 504 fullorðnum sjúklingum með MS sjúkdóm með endurteknum köstum. Rannsóknin náði til fimm vikna, tvíblinds meðferðartímabils með tveimur meðferðarhópum. Sjúklingarnir fengu viku skammtastillingartímabil og var slembiraðað (1:1) til að fá díroxímelfúmarat 462 mg tvisvar á dag (n=253) eða dímetýlfúmarat 240 mg tvisvar á dag (n=251). Miðgildi eiginleika sjúklinga í upphafi rannsóknar voru: aldur 44 ár, tímalengd sjúkdóms 6,0 ár og EDSS-fötlunarstig 2,5. Í rannsókninni var þol meltingarvegar rannsakað með því að nota IGISIS (Individual GI Symptom and Impact Scale) kvarða þar sem lagt var mat á tíðni, umfang, upphaf tilviks, tímalengd, og starfræn áhrif fimm einstakra einkenna á meltingarfæri: ógleði, uppköst, verk ofarlega í kvið, verk neðarlega í kvið og niðurgang.

Í heild komu aukaverkanir frá meltingarfærum í rannsókninni fyrir hjá 34,8% sjúklinga sem fengu díroxímelfúmarat og 49,0% sjúklinga sem fengu dímetýlfúmarat. Brottfall úr meðferð var alls 1,6% fyrir díroxímelfúmarat og 6,0% fyrir dímetýlfúmarat. Bottfall úr meðferð vegna óþols í meltingarfærum var 0,8% vegna díroxímelfúmarats og 4,8% vegna dímetýlfúmarats. Aukaverkanir í meltingarfærum sem komu fyrir ≥ 5% fyrir díroxímelfúmarat og dímetýlfúmarat, í sömu röð, voru niðurgangur (15,4% og 22,3%), ógleði (14,6% og 20,7%), verkir í efri hluta kviðarhols (6,7% og 15,5%), kviðverkir (6,3% og 9,6%), verkir í neðri hluta kviðarhols (5,9% og 6,8%) og uppköst (3,6% og 8,8%).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun Vumerity hjá börnum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Vumerity hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á MS sjúkdóminum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Díroxímelfúmarat sem tekið er um munn umbrotnar hratt í fyrstu umferð með vatnsrofi og umbreytist aðallega í virka umbrotsefnið, mónómetýlfúmarat, og helsta óvirka umbrotsefnið HES. Díroxímelfúmarat mælist ekki í plasma eftir inntöku. Af þessum sökum var öll greining á lyfjahvörfum í tengslum við díroxímelfúmarat gerð með plasmaþéttni mónómetýlfúmarats. Upplýsingar um lyfjahvörf fengust með 10 klínískum rannsóknum með heilbrigðum sjálfboðaliðum, 2 rannsóknum á sjúklingum með MS-sjúkdóm og þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Mat á lyfjahvörfum hefur sýnt að útsetning fyrir mónómetýlfúmarati eftir inntöku á 462 mg af díroxímelfúmarati og 240 mg af dímetýlfúmarati hjá fullorðnum sé jafngild. Þar af leiðandi er gert ráð fyrir að díroxímelfúmarat muni gefa svipaða heildarverkun og öryggi og dímetýlfúmarat.

Frásog

Miðgildi tíma að hámarksþéttni (T_{max}) mónómetýlfúmarats er 2,5 til 3 klukkustundir. Hámarks plasmaþéttni (C_{max}) og heildar útsetning (AUC) hækkaði í réttu hlutfalli við skammt á því skammtabili sem var rannsakað (49 mg til 980 mg). Eftir gjöf 462 mg af díroxímelfúmarati tvisvar á dag hjá MS-sjúklingum í EVOLVE-MS-1 rannsókninni var meðalgildi hámarksþéttni (C_{max}) mónómetýlfúmarats 2,11 mg/l. Meðalgildi AUC_{last} eftir morgunskammt var 4,15 mg/klst./l. Meðal daglegt AUC við jafnvægi (AUC_{ss}) mónómetýlfúmarats var áætlað að vera 8,32 mg/klst./l hjá MS-sjúklingum.

Gjöf díroxímelfúmarats með fituríkri og kaloríuríkri máltíð hafði ekki áhrif á AUC mónómetýlfúmarats en leiddi til u.þ.b. 44% lækkunar á C_{max} miðað við fastandi ástand. Mónómetýlfúmarat C_{max} með fitusnauðum máltíðum lækkaði um það bil 12% og með meðalfeitum máltíðum um 25%.

Fæða hefur ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir mónómetýlfúmarati. Þar af leiðandi má taka Vumerity inn með eða án fæðu (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Dreifingarrúmmál (V_d) fyrir mónómetýlfúmarat er á bilinu 72 l til 83 l hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf á díroxímelfúmarati. Próteinbinding mónómetýlfúmarats í plasma manna var innan við 25% og var ekki háð þéttni.

Umbrot

Hjá mönnum umbrotnar díroxímelfúmarat að mestu með esterösum, sem eru útbreiddir í meltingarveginum, blóði og vefjum, áður en það berst í útæðablóðrásina. Umbrot esterasa á díroxímelfúmarati framleiðir aðallega bæði mónómetýlfúmarat, virkt umbrotsefni, og HES, óvirkt umbrotsefni.

Enn frekari umbrot á mónómetýlfúmarati eiga sér stað með esterösum í hringrás tríkarboxýlsýru (TCA) án áhrifa cýtókróm P450 kerfisins (CYP). Fúmarsýra, sítrónusýra og glúkósi eru umbrotsefni mónómetýlfúmarats í blóðvökva.

Brotthvarf

Brotthvarf mónómetýlfúmarats er aðallega sem koltvísýringur við útöndun og eingöngu snefilmagn endurheimtist í þvagi. Lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) mónómetýlfúmarats er u.þ.b. 1 klukkustund og engin uppsöfnun í útsetningu fyrir mónómetýlfúmarati í plasma átti sér stað eftir fjölskammtameðferð með díroxímelfúmarati. Í rannsókn á dímetýlfúmarati var útöndun CO_2 ákvörðuð sem aðal brotthvarfsleiðin, eða um 60% skammtsins. Þar á eftir er brotthvarf um nýru 15,5% og í saur 0,9% skammtsins.

Lokahelmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) HES úr plasma er á bilinu 10,7 klukkustundir til 14,8 klukkustundir. Brotthvarf HES er aðallega með þvagi.

Línulegt samband

Útsetning fyrir mónómetýlfúmarati eykst um það bil í réttu hlutfalli við fjölda skammta á því skammtabili sem var rannsakað, 49 til 980 mg.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Líkamsþyngd er aðalstýribreytan og útsetning fyrir mónómetýlfúmarati eykst skv. C_{max} og AUC hjá þátttakendum með lægri líkamsþyngd eftir gjöf díroxímelfúmarats. Engin áhrif sáust á mælikvarða á öryggi eða verkun sem metnir voru í klínískum rannsóknum. Því þarf ekki að aðlaga skammtastærð eftir líkamsþyngd.

Kyn og aldur höfðu ekki tölfræðilega marktæk áhrif á C_{max} og AUC díroxímelfúmarats. Lyfjahvörf hafa ekki verið rannsökuð hjá 65 ára sjúklingum og eldri.

Börn

Lyfjahvörf mónómetýlfúmarats eftir gjöf á díroxímelfúmarati hafa ekki verið rannsökuð. Gildi lyfjahvarfa mónómetýlfúmarats eftir gjöf á díroxímelfúmarati eru tengd líkamsþyngd. Þar af leiðandi er gert ráð fyrir að sama skammtastærð leiði til hærri útsetningar hjá börnum með lægri líkamsþyngd samanborið við fullorðna. Lyfjahvörf dímetýlfúmarats 240 mg tvisvar á dag voru metin í lítilli, opinni rannsókn án samanburðar hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með endurteknum köstum (RRMS) á aldrinum 13 til 17 ára (n=21). Lyfjahvörf dímetýlfúmarats hjá þessum unglingum voru í samræmi við það sem áður hefur komið fram hjá fullorðnum sjúklingum.

Kynþáttur og þjóðaruppruni

Kynþáttur og þjóðaruppruni hafa engin áhrif á lyfjahvörf mónómetýlfúmarats eða HES eftir gjöf á díroxímelfúmarati.

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn sem rannsakaði áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf díroxímelfúmarats höfðu þátttakendur með lítið skerta (eGFR 60-89 ml/mín./1,73 m^2), miðlungs skerta (eGFR 30-59 ml/mín./1,73 m^2) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR<30 ml/mín./1,73 m^2) engar klínískt marktækar breytingar á útsetningu fyrir mónómetýlfúmarati. Samt sem áður jókst útsetning fyrir HES um 1,3-, 1,8- og 2,7 falt við væga, miðlungs og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, í þeirri röð (sjá kafla 4.8). Engar upplýsingar eru til um langtíma notkun díroxímelfúmarats hjá sjúklingum með miðlungs skerta til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem díroxímelfúmarat og mónómetýlfúmarat umbrotna með esterösum án aðkomu CYP450 kerfisins voru lyfjahvörf ekki metin fyrir einstaklinga með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Eiturverkanir

Eiturverkanir á nýru hjá rottum og öpum voru meðal annars hrörnun/drep í nýrnapíplum með endurnýjun, ofvöxtur í nýrnapíplum og/eða bandvefsmyndun í millivefjum, aukin nýrnaþyngd og breytingar á klínískum sjúkdómsfræðilegum breytum (þvagmagn, eðlisþyngd og merkiefni um nýrnaáverka). Í langvinnum rannsóknum á eiturefnafræði greindust aukaverkanir á nýru við útsetningu fyrir mónómetýlfúmarati sem jafngilti AUC við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (MRHD) af díroxímelfúmarati.

Eituráhrif á meltingarveg hjá músum og rottum samanstóð af ofvexti í slímhúð og siggmeini í kirtlafríum hluta maga (vömb) og skeifugörn. Hjá öpum einkenndist slæmt þol í meltingarfærum af skammtaháðum uppköstum, ertingu í maga, blæðingum og bólgu sem og niðurgangi. Þessar niðurstöður komu fram við útsetningu fyrir mónómetýlfúmarati sem var að minnsta kosti 2 sinnum AUC við ráðlagðan hámarksskammt díroxímelfúmarats hjá mönnum.

Hjartabólga og -drep sást hjá þremur karlkyns rottum í 91 dags rannsókn á eiturverkunum við útsetningu fyrir mónómetýlfúmarati sem var að minnsta kosti fjórfalt AUC við ráðlagðan hámarksskammt díroxímelfúmarats hjá mönnum. Þessar niðurstöður tengdar hjarta komu einnig fram í öðrum rannsóknum á eituráhrifum hjá rottum m.a. hjá ómeðhöndluðum samanburðarhóp en ekki hjá öpum. Þess vegna er líklegt að hjartabólga sé vegna algengra undirliggjandi meinsemda sem hafa ágerst hjá rottum og hafi enga þýðingu hjá mönnum.

Að hluta til afturkræfur misvöxtur á nær- og fjarlærlegg sem og nærliggjandi sköflungi fannst í öpum í 91 dags rannsókn á eituráhrifum af útsetningu fyrir mónómetýlfúmarati sem var 15 falt AUC við ráðlagðan hámarksskammt díroxímelfúmarats hjá mönnum. Eituráhrif í beinum gætu verið tengd forkynþroskaaldri apanna vegna þess að þroski beina var einnig óeðlilegur í ungum rottum (sjá fyrir neðan) en varð ekki fyrir áhrifum við lægri skammta í langvinnu rannsókninni á öpum né í þroskuðum, fullorðnum rottum. Niðurstöður varðandi bein hafa takmarkaða þýðingu hjá fullorðnum sjúklingum við meðferðarskammt.

Eituráhrif á eistu sem samanstóðu af lítilsháttar hrörnun kímþekju, aukinni tíðni stórra óþroskaðra sæðisfrumna, lítilsháttar fækkun óþroskaðra sæðisfrumna í pípulagaþekju og lækkun á þyngd eista komu fram hjá villigerðar samgotungum *ras*H2-músa. Þessar niðurstöður komu fram við mónómetýlfúmarat útsetningu sem var 15 falt AUC við ráðlagðan hámarksskammt díroxímelfúmarats hjá mönnum sem bendir til takmarkaðrar þýðingar hjá mönnum við meðferðarskammt.

Efðaeituráhrif

In vitro og *in vivo* rannsóknir á díroxímelfúmarati færðu ekki sannanir fyrir klínískt marktækum eituráhrifum á erfðaefni.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Díroxímelfúmarat var prófað í erfðabreyttri lífgreiningu í erfðabreyttum *ras*H2 músum og 2 ára lífgreiningu hjá rottum. Díroxímelfúmarat var ekki krabbameinsvaldandi hjá erfðabreyttum músum og hjá kvenkyns rottum, en jók tíðni Leydigfrumuæxla í eistum við 150 mg/kg/dag hjá karlkyns rottum (útsetning fyrir mónómetýlfúmarati var u.þ.b. tvöfalt hærri en AUC miðað við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður benda til áhættu fyrir menn.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Díroxímelfúmarat skerti ekki frjósemi karl- eða kvenkyns rotta við útsetningu fyrir mónómetýlfúmarati sem var u.þ.b. 7 falt AUC við ráðlagðan hámarksskammt díroxímelfúmarats hjá mönnum.

Hjá rottum sem fengu díroxímelfúmarat til inntöku meðan á líffæramyndun stóð í skömmtunum 40, 100 og 400 mg/kg/dag kom minni þyngd fósturs og breytingar á beinmyndun fósturs fram við 400 mg/kg/dag af díroxímelfúmarati sem hefur eiturverkun á móður. Útsetning við NOAEL (no observed adverse effect level) var u.þ.b. 2 falt AUC fyrir mónómetýlfúmarat við ráðlagðan hámarksskammt díroxímelfúmarats hjá mönnum.

Hjá kanínum sem fengu díroxímelfúmarat til inntöku meðan á líffæramyndun stóð í skömmtunum 50, 150 og 350 mg/kg/dag sást aukning á vansköpun beinagrindar (óeðlilegir miðhryggjarliðir, verulega röng samstilling bringubeinsliða og óeðlilegir hryggjarliðir ásamt tengdum frávikum á rifbeinum) við ≥ 150 mg/kg/dag. Við 350 mg/kg/dag kom einnig fram aukning á frávikum í beinagrind, fósturlát, meira tap eftir hreiðrun og samsvarandi lækkun á lífvænleika fósturs, hugsanlega í tengslum við eiturverkun hjá móður. Útsetning við NOAEL var u.þ.b. 2 falt AUC fyrir mónómetýlfúmarat við ráðlagðan hámarksskammt díroxímelfúmarats hjá mönnum. Sem stendur er ekki þekkt hvaða þýðingu þessi vansköpun beinagrindar hefur hjá mönnum.

Í þroskarannsókn fyrir og eftir got hjá ungafullum rottum dró gjöf díroxímelfúmarats til inntöku í skömmtunum 40, 100 eða 400 mg/kg/dag á meðgöngu, við fæðingu og á mjólkurtímabili úr líkamsþyngd/þyngdaraukningu móður og fæðuneyslu sem tengdist minnkaðri fæðingarþyngd afkvæma og minnkaðri líkamsþyngd/þyngdaraukningu afkvæma. Útsetning við NOAELvar u.þ.b. 3 falt AUC fyrir mónómetýlfúmarat við ráðlagðan hámarksskammt díroxímelfúmarats hjá mönnum.

Eiturverkanir hjá ungum dýrum

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá ungum rottum var díroxímelfúmarat gefið til inntöku frá degi 25 eftir got til 63. dags eftir got sem jafngildir u.þ.b. 2-3 ára aldri og fram yfir kynþroska hjá mönnum. Auk eiturverkana á marklíffærin nýru og kirtlafrían hluta maga komu aukaverkanir á bein fram, þ.á.m. samdráttur í stærð lærleggs, massa og þéttleika og breytingar á rúmfræði beina. Minnkuð líkamsþyngd tengist mögulega þessum beinbreytingum en ekki er hægt að útiloka bein áhrif. Útsetning við NOAEL var u.þ.b. 1,4 falt AUC fyrir mónómetýlfúmarat við ráðlagðan hámarksskammt díroxímelfúmarats hjá fullorðnum sjúklingum. Þessar niðurstöður varðandi bein hafa takmarkaða þýðingu hjá fullorðnum sjúklingum. Þýðing þessa hjá sjúklingum á barnsaldri er ekki þekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölliða (1: 1) tegund A
Krospóvídón tegund A
Örkristallaður sellulósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Tríetýlsítrat
Talkúm
Magnesíumsterat

Hylkisskel

Hýprómellósa
Títandíoxíð (E171)
Kalíumklóríð
Karragenan

Áletrun hylkis (svart letur)

Gljálakk
Kalíumhýdroxíð
Svart járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

32 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalega glasinu til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE-glas með pólýprópýlen barnaöryggisloki og kísilgel þurrkefni.
Pakkningastærð:
Pakkningar með 120 (eitt glas) eða 360 (þrjú glös) magasýruþolnum hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. nóvember 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Alkermes Pharma Ireland Limited
Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4
Írland
D04 C5Y6

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Vumerity 231 mg magasýruþolin hörð hylki
díroxímelfúmarat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 231 mg díroxímelfúmarat.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

120 magasýruþolin hörð hylki
360 magasýruþolin hörð hylki (3x120)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Ekki mylja eða tyggja.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalega glasinu til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1585/001 120 magasýruþolin hörð hylki
EU/1/21/1585/002 360 magasýruþolin hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vumerity

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Vumerity 231 mg magasýruþolin hörð hylki
díroxímelfúmarat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 231 mg díroxímelfúmarat.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

120 magasýruþolin hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Ekki mylja eða tyggja.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalega glasinu til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1585/001 120 magasýruþolin hörð hylki
EU/1/21/1585/002 360 magasýruþolin hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Vumerity 231 mg magasýruþolin hörð hylki
díroxímelfúmarat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vumerity og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vumerity
3. Hvernig nota á Vumerity
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vumerity
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vumerity og við hverju það er notað

Hvað er Vumerity

Vumerity inniheldur virka efnið díroxímelfúmarat.

Við hverju Vumerity er notað

Vumerity er ætlað til meðferðar við MS-sjúkdómi (heila- og mænusiggi) með endurteknum köstum hjá fullorðnum sjúklingum.
MS-sjúkdómur er langvinnur sjúkdómur þar sem truflun er á eðlilegri starfsemi ónæmiskerfisins (varnarkerfi líkamans) og það ræðst á hluta miðtaugakerfisins (heila, mænu og sjóntaug augans) og veldur bólgu sem eyðileggur taugarnar og slíðrin sem umlykja þær. MS-sjúkdómur með endurteknum köstum einkennist af endurteknum árásum á taugakerfið (köstum). Einkennin eru mismunandi hjá hverjum og einum en á meðal þeirra eru yfirleitt erfiðleikar við göngu, tilfinning um jafnvægisleysi og sjónerfiðleikar (t.d. þokusýn eða tvísýni). Þessi einkenni geta horfið algjörlega að loknu kasti, en sum þeirra geta varað lengur.

Hvernig Vumerity verkar

Talið er að lyfið verki með því að auka virkni próteins sem kallast Nrf2 sem stjórnar ákveðnum genum sem framleiða andoxunarefni sem eiga þátt í að vernda frumur frá skemmdum. Þetta stuðlar að stjórn á virkni ónæmiskerfisins og dregur úr skemmdum í heila og mænu.

2. Áður en byrjað er að nota Vumerity

Ekki má nota Vumerity

- **ef um er að ræða ofnæmi fyrir díroxímelfúmarati, skyldum efnum (sem kallast fúmaröt eða fúmarsýruester)** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef grunur leikur á að þú sért með sjaldgæfa sýkingu í heila sem nefnist ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga eða ef hún hefur verið staðfest.**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Vumerity kann að hafa áhrif á **fjölda hvítra blóðkorna**, **nýru** og **lifur**. Áður en byrjað er að nota Vumerity mun læknirinn taka blóðprufu til að telja hvítu blóðkornin og ganga úr skugga um að nýru og lifur starfi eðlilega. Læknirinn mun gera þessar prófanir reglulega meðan á meðferðinni stendur. Ef fjöldi hvítra blóðkorna minnkar meðan á meðferðinni stendur gæti læknirinn íhugað viðbótarpróf eða að stöðva meðferðina.

Ef þú telur að MS-sjúkdómurinn sé að versna (t.d. máttleysi eða breytingar á sjón) eða ef þú tekur eftir nýjum einkennum skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn vegna þess að þetta geta verið einkenni um sjaldgæfa sýkingu í heila sem nefnist ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er alvarlegur sjúkdómur sem getur leitt til alvarlegrar fötlunar eða dauða. Lestu upplýsingar um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu og eitilfrumnafæð í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Ræddu við lækninn áður en þú tekur Vumerity ef þú hefur:
- alvarlega **sýkingu** (svo sem lungnabólgu)
- alvarlegan **nýrnasjúkdóm**
- alvarlegan **lifrarsjúkdóm**
- sjúkdóm í **maga** eða **görnum**

Roði (roði í andliti og á líkama) er algeng aukaverkun. Alvarlegur roði með frekari einkennum getur verið merki um alvarleg ónæmisviðbrögð og hefur greinst hjá litlum fjölda sjúklinga, sjá „alvarleg ónæmisviðbrögð“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli. Hafðu samband við lækni ef roðinn veldur þér óþægindum þar sem læknirinn gæti hugsanlega gefið þér lyf til að meðhöndla þetta.

Vumerity getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Þú þarft að þekkja öll mikilvæg teikn og einkenni og þarft að fylgjast með þeim þegar þú notar Vumerity. Lestu upplýsingar um „alvarleg ofnæmisviðbrögð“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Ristill (*Herpes zoster*-sýking) getur komið fram við meðferð með Vumerity. Í sumum tilvikum hafa komið fram alvarlegir fylgikvillar. **Þú átt að láta lækninn vita** tafarlaust ef þig grunar að þú sért með einhver einkenni ristils. Þau eru talin upp í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Greint hefur verið frá sjaldgæfum en alvarlegum nýrnasjúkdómi (Fanconi-heilkenni) í tengslum við lyf sem innihalda skyld virk efni (dímetýlfúmarat þegar þau eru gefin samhliða öðrum fúmarsýruesterum). Ef þú tekur eftir auknum þvaglátum, finnur fyrir meiri þorsta og drekkur meira en venjulega eða finnur fyrir auknum vöðvaslappleika, brýtur bein eða finnur fyrir almennum verkjum og óþægindum skaltu ræða við lækninn þinn eins fljótt og mögulegt er, svo hægt sé að rannsaka einkennin nánar.

Börn og unglingar

Ekki gefa börnum og unglingum þetta lyf þar sem takmörkuð reynsla er af öryggi og verkun Vumerity hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Vumerity

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
Sérstaklega:
- lyf sem innihalda **fúmarsýruestera** (fúmaröt)
- **lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfi líkamans**, þar á meðal **lyf sem notuð eru við krabbameinslyfjameðferð, ónæmisbælandi lyf eða önnur lyf sem notuð eru við MS-sjúkdómi**
- **lyf sem hafa áhrif á nýru**, **þar á meðal** sum **sýklalyf** (eins og amínóglýkósíð sem eru notuð við sýkingum), **vatnslosandi töflur** (*þvagræsilyf*), **ákveðnar gerðir verkjalyfja** (svo sem

íbúprófen og önnur svipuð bólgueyðandi lyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils) og lyf sem innihalda **litíum**
- Forðast ber að nota Vumerity samhliða tilteknum tegundum bóluefna (*lifandi bóluefna*) þar sem slíkt getur leitt til sýkingar. Læknirinn mun gefa ráð um hvort gefa ætti aðrar tegundir bóluefna (dauð bóluefni).

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ekki nota Vumerity ef þú ert þunguð nema þú hafir rætt það við lækninn. Það er vegna þess að Vumerity gæti skaðað fóstrið. Ef þú getur orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort díroxímelfúmarat eða umbrotsefni þess berast í brjóstamjólk. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort þú ættir að hætta brjóstagjöf eða hætta að nota Vumerity. Í því felst að taka tillit til ávinnings brjóstagjafar fyrir barnið og ávinnings meðferðar fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við að Vumerity hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Vumerity

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum.

Upphafsskammtur
Ráðlagður upphafsskammtur er 231 mg (eitt hylki) tvisvar á dag.
Takið þennan upphafsskammt fyrstu 7 dagana og viðhaldsskammt þar á eftir.

Viðhaldsskammtur

Ráðlagður viðhaldsskammtur er 462 mg (tvö hylki) tvisvar á dag.

Vumerity er til inntöku.

Kyngið hverju hylki í heilu lagi með vatni. Ekki mylja, tyggja eða strá innihaldi hylkisins yfir mat þar sem slíkt gæti aukið tilteknar aukaverkanir.

Vumerity má taka með máltíð eða á fastandi maga. Inntaka með fæðu getur dregið úr einkennum ef þú þjáist af aukaverkunum eins og roða eða vandamálum tengdum meltingu.

Ef tekinn er stærri skammtur af Vumerity en mælt er fyrir um

Ef þú tókst inn of mörg hylki skaltu **tafarlaust hafa samband við lækninn**. Þú kannt að finna fyrir aukaverkunum svipuðum þeim sem lýst er í kafla 4 hér fyrir neðan.

Ef gleymist að taka Vumerity

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef enn eru að minnsta kosti 4 klukkutímar fram að næsta áætlaða skammti má taka skammtinn sem gleymdist. Annars á að sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta áætlaða skammt á venjulegum tíma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga og minnkaður eitilfrumnafjöldi

Ekki er hægt að meta tíðni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu út frá fyrirliggjandi gögnum (tíðni ekki þekkt).

Vumerity getur lækkað fjölda eitilfrumna (tegund hvítra blóðkorna). Ef fjöldi hvítra blóðkorna er lítill getur það aukið líkur á sýkingu, þar á meðal hættu á sjaldgæfri sýkingu í heila sem kallast ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga getur leitt til alvarlegrar fötlunar eða dauða. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur komið fram eftir 1 til 5 ára meðferð með dímetýlfúmarati sem er skylt lyf og því á læknirinn að halda áfram að fylgjast með fjölda hvítra blóðkorna allan tímann sem meðferðin stendur yfir og þú átt að vera áfram vakandi fyrir hugsanlegum einkennum ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu eins og lýst er hér fyrir neðan. Hættan á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu getur verið meiri ef þú hefur áður notað lyf sem bælir ónæmiskerfi líkamans.

Einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu geta verið svipuð MS-sjúkdómskasti. Á meðal einkenna geta verið nýtilkomið eða versnandi máttleysi öðrum megin í líkamanum, klaufska, breytingar á sjón, hugsun eða minni, ringlun eða breytingar á persónuleika eða tal- og tjáskiptaerfiðleikar sem vara lengur en í nokkra daga.
Þess vegna er mjög mikilvægt ef þú telur að MS-sjúkdómurinn sé að versna eða ef þú tekur eftir einhverjum nýjum einkennum meðan þú notar Vumerity, að þú talir við lækninn eins fljótt og hægt er. Talaðu líka við maka þinn eða umönnunaraðila og segðu frá meðferðinni. Einkenni gætu komið fram sem þú tekur ekki eftir sjálf(ur).

→ Hafðu samstundis samband við lækninn ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna

Alvarleg ofnæmisviðbrögð

Ekki er hægt að meta tíðni alvarlegra ofnæmisviðbragða út frá fyrirliggjandi gögnum (tíðni ekki þekkt).

Roði er mjög algeng aukaverkun. Samt sem áður ef roði kemur fram ásamt rauðum útbrotum eða ofsakláða **og** einhver þessara einkenna koma fram:

- þroti í andliti, vörum, munni eða tungu *(ofnæmisbjúgur)*
- önghljóð, erfiðleikar við öndun eða mæði *(mæði, súrefnisskortur)*
- sundl eða meðvitundarleysi *(lágþrýstingur)*

þá geta þetta verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð *(bráðaofnæmi)*

→ Hættu að taka Vumerity og hafðu tafarlaust samband við lækni

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- roði í andliti eða líkama, tilfinning um yl, hita, sviða eða kláða (*flushing*)
- lausar hægðir (*niðurgangur*)
- ógleði
- magaverkur eða magakrampi

Aukaverkanir sem geta komið fram í blóð- eða þvagprufum
- efni sem nefnast ketónar, sem líkaminn framleiðir, koma mjög oft fram í þvagprufum á meðan Vumerity er notað.
- lítið magn hvítra blóðkorna (*eitilfrumnafæð, hvítfrumnafæð*) í blóði. Fækkun hvítra blóðkorna gæti verið merki um að líkaminn eigi erfiðara með að vinna bug á sýkingu. Ef þú ert með alvarlega sýkingu (svo sem lungnabólgu) skaltu tafarlaust leita til læknis.

Ræðið við lækninn um hvernig best er að bregðast við þessum aukaverkunum. Læknirinn kann að minnka skammtinn. Ekki minnka skammtinn nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- bólga í slímhúð garna (*maga- og garnabólga*)
- uppköst
- meltingaróþægindi (*meltingartruflanir*)
- bólga í slímhúð maga (*magabólga*)
- meltingarkvilli
- sviðatilfinning
- hitasteypa, hitatilfinning
- kláði í húð
- útbrot
- bleikir eða rauðir deplar á húð (*roðaþot*)
- hárlos

Aukaverkanir sem geta komið fram í blóð- eða þvagprufum
- prótein (*albúmín*) í þvagi (*próteinmiga*)
- aukið magn lifrarensíma (*ALAT*, *ASAT*) í blóði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- Ofnæmisviðbrögð *(ofnæmi*)
- fækkun blóðflagna

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)
– lifrarskaði vegna lyfjagjafar og aukið magn lifrarensíma kemur fram í blóðprufum *(ALAT eða ASAT ásamt gallrauða)*

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
- ristill (*herpes zoster sýking*) með einkennum á borð við blöðrur, sviða, kláða eða verki í húð, venjulega bundið við aðra hliðina á efri hluta líkamans eða andlitsins, og önnur einkenni, svo sem hiti og slappleiki á fyrstu stigum sýkingarinnar, með dofa, kláða eða rauðum sársaukafullum blettum í kjölfarið
- nefrennsli

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vumerity

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og umbúðunum á eftir „EXP“.
Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalega glasinu til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vumerity inniheldur

Virka innihaldsefnið er díroxímelfúmarat.

Hvert hylki inniheldur 231 mg díroxímelfúmarat.

Önnur innihaldsefni eru: Innihald hylkis: metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölliða (1:1) tegund A, krospóvídón tegund A, örkristallaður sellúlósi, vatnsfrí kísilkvoða, tríetýlsítrat, talkúm, magnesíum sterat. Hylkisskel: hýprómellósi, títandíoxíð (E171), kalíumklóríð, karragenan. Áletrun hylkis: svart járnoxíð (E172), gljálakk og kalíumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Vumerity og pakkningastærðir

Vumerity 231 mg magasýruþolin hörð hylki eru hvít á lit, með áletruninni „DRF 231 mg“ í svörtu bleki.
Vumerity fæst í pakkningum með 120 eða 360 (3x120) hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Framleiðandi

Alkermes Pharma Ireland Limited
Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4
Írland
D04 C5Y6

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

България
ЕВОФАРМА ЕООД
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

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

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.