

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vumerity 231 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra zarnās šķīstošā cietā kapsula satur 231 mg diroksimelfumarāta (*diroximeli fumaras*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošā cietā kapsula

Balta kapsula, izmērs 0 (aptuveni 22 mm gara), ar melnas tintes uzdruku “DRF 231 mg”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vumerity ir paredzētas recidivējoši-remitējošas multiplās sklerozes (RRMS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem (svarīgu informāciju par populācijām, kurām ir pierādīta lietošanas efektivitāte, skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze multiplās sklerozes (MS) ārstēšanā.

Devas

Sākuma deva ir 231 mg divas reizes dienā. Pēc 7 dienām deva jāpalielina līdz ieteicamajai uzturošajai devai 462 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īslaicīga devas samazināšana līdz 231 mg divas reizes dienā var samazināt pietvīkuma un kuņģa un zarnu trakta nevēlamo blakusparādību rašanos. Viena mēneša laikā jāatsāk lietot ieteicamā deva 462 mg divas reizes dienā.

Ja pacients izlaiž devas lietošanu, dubulta deva nav jālieto. Izlaisto devu pacients drīkst lietot tikai tad, ja starplaiks starp devu lietošanu ir 4 stundas. Ja tā nav, tad pacientam jānogaida līdz nākamās plānotās devas lietošanas laikam.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz nekontrolēta pētījuma datiem, diroksimelfumarāta drošuma profils ≥ 55 gadus veciem pacientiem varētu būt salīdzināms ar < 55 gadus veco pacientu drošuma profilu. Diroksimelfumarāta klīniskajos pētījumos iedarbība 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija ierobežota, un šajos pētījumos nebija iekļauts pietiekams skaits 65 gadus vecu un vecāku pacientu, lai noteiktu, vai viņu atbildes reakcija ir citāda nekā jaunākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz aktīvās vielas darbības mehānismu, teorētiski nav iemesla pielāgot devu gados vecākiem cilvēkiem.

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Diroksimelfumarāta ilgtermiņa drošums nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Diroksimelfumarāts nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Pediatriskā populācija

Vumerity drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 10 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Vumerity nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 10 gadiem recidivējoši-remitējošas multiplās sklerozes gadījumā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Vumerity kapsula jānorij vesela un nebojāta. Kapsulas nedrīkst saspīest vai košļāt, un saturu nedrīkst izkaisīt uz ēdiena, jo zarnās šķīstošā kapsulas apvalka saturs novērs kairinošo iedarbību uz zarnām.

Vumerity var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tiem pacientiem, kuriem var rasties pietvīkums vai kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības, lietošana kopā ar ēdienu var uzlabot zāļu panesamību (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem fumārskābes esteriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Apstiprināta progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML) vai aizdomas par to.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pēc iekšķīgas lietošanas diroksimelfumarāts un dimetilfumarāts metabolizējas par monometilfumarātu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ar diroksimelfumarāta lietošanu saistītie riski tiek prognozēti kā līdzīgi riskiem, par ko ziņots saistībā ar dimetilfumarātu, lai arī ne visi turpmāk uzskaitītie riski ir novēroti tieši pēc diroksimelfumarāta lietošanas.

Asins/laboratoriskās analīzes

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar dimetilfumarātu, ir novērotas nieru laboratorisko analīžu rezultātu izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo izmaiņu klīniskā ietekme nav zināma. Nieru darbību ieteicams novērtēt (piemēram, nosakot kreatinīna koncentrāciju, atlieku slāpekļa līmeni asinīs un veicot urīna analīzi) pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Vumerity, pēc 3 un 6 ārstēšanas mēnešiem un turpmāk ik pēc 6 līdz 12 mēnešiem, un atbilstoši klīniskām indikācijām.

Ārstēšanas ar dimetilfumarātu rezultātā ir iespējams zāļu izraisīts aknu bojājums, tai skaitā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (≥ 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)) un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (≥ 2 reizes pārsniedz NAR). Tas var sākties tūlīt, pēc dažām nedēļām vai vēlāk. Ir novērota nevēlamo blakusparādību izzušana pēc terapijas pārtraukšanas. Aminotransferāžu (piemēram, alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartāta aminotransferāzes

(ASAT)) līmeni serumā un kopējā bilirubīna līmeni ir ieteicams novērtēt pirms terapijas uzsākšanas un terapijas laikā atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar diroksimelfumarātu, var rasties limfopēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānosaka pilna asins aina, tai skaitā limfocītu skaits. Ja tiek noteikts limfocītu skaits zem normas robežas, rūpīgi jāizvērtē iespējamie iemesli, pirms tiek uzsākta ārstēšana. Vumerity iedarbība nav pētīta pacientiem, kuriem jau pirms ārstēšanas ir mazs limfocītu skaits un, ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība. Ārstēšanu nedrīkst sākt pacientiem ar smagu limfopēniju (limfocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$).

Pēc ārstēšanas uzsākšanas pilna asins aina, tai skaitā limfocītu skaits, jānosaka ik pēc 3 mēnešiem.

Paaugstināta progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) riska dēļ pacientu ar limfopēniju ārstēšanā ieteicams ievērot īpašu piesardzību, veicot tālāk norādītos pasākumus:

- pacientiem ar ilgstošu smagu limfopēniju (limfocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$), kas turpinās ilgāk nekā 6 mēnešus, terapija ir jāpārtrauc;
- pacientiem, kuriem ilgāk nekā 6 mēnešus ilgstoši ir mēreni samazināts absolūtais limfocītu skaits ($\text{no } \geq 0,5 \times 10^9/l \text{ līdz } < 0,8 \times 10^9/l$), ir atkārtoti jāizvērtē terapijas ieguvuma/riska attiecība;
- pacientiem, kuriem limfocītu skaits ir mazāks par normas apakšējo robežu (*lower limit of normal* — LLN) pēc vietējās laboratorijas noteiktā atsauces diapazona, ieteicams regulāri kontrolēt absolūto limfocītu skaitu. Jāņem vērā papildu faktori, kas varētu vēl vairāk paaugstināt individuālo PML risku (skatīt turpmāk esošo sadaļu par PML).

Regulāri ir jāseko limfocītu skaitam, līdz tiek novērota atlabšana (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pēc atlabšanas un ja nav pieejamas alternatīvas ārstēšanas iespējas, lēmums par to, vai pēc pārtraukšanas atsākt ārstēšanu ar Vumerity, jāpieņem pamatojoties uz klīnisko vērtējumu.

Magnētiskās rezonanses izmeklējumi (MRI)

Pirms ārstēšanas uzsākšanas kā atsaucei ir jābūt pieejamam sākotnējam MRI izmeklējumam (parasti 3 mēnešu laikā). Turpmāku MRI izmeklējumu nepieciešamība jāapsver saskaņā ar valsts un vietējiem ieteikumiem. Pacientiem, kam noteikts paaugstināts PML risks, MRI izmeklējumus var nozīmēt pastiprinātas novērošanas ietvaros. Ja pastāv klīniskas aizdomas par PML, MRI izmeklējumi jāveic nekavējoties, lai noteiktu diagnozi.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Pacientiem, kuri bija ārstēti ar dimetilfumarātu, ir ziņots par PML (skatīt 4.8. apakšpunktu). PML ir oportūnistiska infekcija, ko izraisa Džona Kaningema vīruss (*John Cunningham virus* — JCV) un kas var būt letāla vai izraisīt smagu invaliditāti.

Terapijas laikā ar dimetilfumarātu un citām zālēm, kas satur fumarātus, PML radās, ja pacientam bija limfopēnija (limfocītu skaits mazāks par normas apakšējo robežu (LLN)). Ilgstoša vidēji smaga līdz smaga limfopēnija, visticamāk, paaugstina PML risku dimetilfumarāta lietošanas gadījumā, tomēr pacientiem ar vieglu limfopēniju risku nevar izslēgt.

Ja pacientam ir limfopēnija, paaugstinātu PML risku var veicināt šādi papildu faktori:

- Vumerity lietošanas ilgums. PML gadījumus novēroja pēc aptuveni 1 – 5 gadiem ilgas ārstēšanas ar dimetilfumarātu, lai gan tieša saistība ar ārstēšanas ilgumu nav zināma;
- imūnajai aizsardzībai svarīgo CD4+ un it īpaši CD8+ T šūnu skaita ievērojama samazināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu);
- iepriekšēja imunitāti nomācoša vai imūnmodulējoša ārstēšana (skatīt zemāk).

Ārstiem ir jāizvērtē pacienti, lai noteiktu, vai simptomi norāda uz neiroloģisku disfunkciju un, ja norāda, vai tie ir tipiski MS simptomi vai var liecināt par PML.

Tiklīdz parādās pirmā pazīme vai symptoms, kas liecina par PML, Vumerity lietošana ir jāaptur un ir jāveic pienācīgi diagnostiski izmeklējumi, tai skaitā JCV DNS noteikšana cerebrospinalajā šķidrumā (CSŠ), izmantojot kvantitatīvas polimerāzes ķēdes reakcijas (PKR) metodi. PML simptomi var būt līdzīgi MS simptomiem. Tipiskie ar PML saistītie simptomi ir dažādi, attīstās dažās dienās līdz nedēļās un ietver progresējošu nespēku vienā ķermeņa pusē vai locekļu neveiklumu, redzes traucējumus un izmaiņas spriestspējā, atmiņā un orientācijā, kas tālāk attīstās līdz apjukumam un personības izmaiņām. Ārstiem jāpievērš īpaša uzmanība simptomiem, kas liecina par PML un kurus pacients var neievērot. Pacientiem arī jāiesaka informēt partneri vai aprūpētāju par ārstēšanu, jo viņi var pamanīt simptomus, kurus pacients neievēro.

PML var rasties tikai JCV infekcijas klātbūtnē. Jāņem vērā, ka limfopēnijas ietekme uz anti-JCV antivielu noteikšanas serumā precizitāti pacientiem, kuri tiek ārstēti ar dimetilfumarātu vai Vumerity, nav pētīta. Jāņem vērā arī tas, ka negatīvs anti-JCV antivielu testa rezultāts (ja limfocītu skaits ir normāls) neizslēdz turpmākas JCV infekcijas iespēju.

Ja pacientam attīstās PML, Vumerity lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

Pirms ārstēšanas ar imunitāti nomācošām vai imūnmodulējošām zālēm

Pētījumi, lai izvērtētu diroksimelfumarāta efektivitāti un drošumu, pacientam pārejot no citām slimību modificējošām zālēm, nav veikti. Iepriekšējā imunitāti nomācoša terapija var veicināt PML attīstību.

PML gadījumi radās pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar natalizumabu, kam PML rašanās ir pierādīts risks. Ārstiem jāņem vērā, ka PML gadījumi, kas rodas, ja natalizumaba lietošana ir pārtraukta nesen, var nebūt saistīti ar limfopēniju.

Turklāt vairums apstiprinātu ar dimetilfumarātu saistītu PML gadījumu radās pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši imūnmodulējošu terapiju.

Pacientiem pārejot no citām slimību modificējošām zālēm uz Vumerity, jāņem vērā šo citu zāļu eliminācijas pusperiods un darbības mehānisms, lai neradītu papildu ietekmi uz imunitāti un vienlaikus samazinātu MS recidīva risku. Pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā ieteicams noteikt pilnu asins ainu (skatīt iepriekš sadaļu "Asins/laboratoriskās analīzes").

Smagi nieru darbības traucējumi

Diroksimelfumarāta ilgtermiņa drošums nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem. Tādēļ, apsverot ārstēšanu šiem pacientiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Smagi aknu darbības traucējumi

Diroksimelfumarāts nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tādēļ, apsverot ārstēšanu šiem pacientiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Smaga aktīva kuņģa un zarnu trakta slimība

Diroksimelfumarāts nav pētīts pacientiem ar smagu aktīvu kuņģa un zarnu trakta slimību. Tādēļ, apsverot ārstēšanu šiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Pietvīkums

Dimetilfumarāta pivotālos klīniskajos pētījumos 3 no 2 560 ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem radās nopietni pietvīkuma simptomi, kas, iespējams, bija paaugstinātas jutības vai anafilaktiskas reakcijas. Šīs nevēlamās blakusparādības nebija bīstamas dzīvībai, taču bija nepieciešama hospitalizācija. Ārsti, kas nozīmē zāles, un pacienti ir jābrīdina par šādu smagas pietvīkuma reakcijas uz Vumerity notikuma iespējamību (skatīt 4.2., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Pētījumos, kuros piedalījās veseli brīvprātīgie, iegūtie dati liecina, ka ar dimetilfumarātu saistīta pietvīkuma mediators, iespējams, ir prostaglandīns. Īss ārstēšanas kurss ar 75 mg acetilsalicilskābes bez zarnās šķīstoša apvalka var palīdzēt pacientiem, kuriem pietvīkums ir nepanesams (skatīt 4.5. apakšpunktu). Divos pētījumos veseliem brīvprātīgajiem zāļu lietošanas posmā mazinājās pietvīkuma sastopamība un smaguma pakāpe.

Anafilaktiskas reakcijas

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par anafilakses/anafilaktoīdu reakciju gadījumiem pēc dimetilfumarāta lietošanas. Simptomi var ietvert aizdusu, hipoksiju, hipotensiju, angioedēmu, izsitumus vai nātreni. Dimetilfumarāta izraisītas anafilakses mehānisms nav zināms. Parasti šādas reakcijas attīstās pēc pirmās devas lietošanas, taču tās var attīstīties arī jebkurā brīdī ārstēšanas laikā un var būt nopietnas un dzīvībai bīstamas. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja viņiem parādās anafilakses pazīmes vai simptomi, jāpārtrauc Vumerity lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Ārstēšanu nedrīkst atsākt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Infekcijas

Dimetilfumarāta III fāzes placebo kontrolētos pētījumos novērotā infekciju (60%, salīdzinot ar 58%) un nopietno infekciju (2%, salīdzinot ar 2%) sastopamība attiecīgi ar dimetilfumarātu un placebo ārstētiem pacientiem bija līdzīga.

Diroksimelfumarātam piemīt imūnmodulējošas īpašības (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto Vumerity, jāsaņem norādījumi ziņot ārstam par infekciju simptomiem. Gadījumā, ja pacientam attīstās nopietna infekcija, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana un pirms terapijas atsākšanas ir jāpārvērtē ārstēšanas ieguvumu un risku attiecība. Pacienti ar nopietnām infekcijām nedrīkst sākt ārstēšanos, pirms nav izārstēta(-s) infekcija(-s).

Pacientiem ar limfocītu skaitu $< 0,8 \times 10^9/l$ vai $< 0,5 \times 10^9/l$, kuri ārstēti ar dimetilfumarātu, netika novērota nopietnu infekciju sastopamības palielināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ārstēšana ar Vumerity tiek turpināta, neskatoties uz vidēji smagu vai smagu ilgstošu limfopēniju, pastāv oportūnistiskas infekcijas, tai skaitā PML, rašanās risks (skatīt apakšpunktu par PML).

Herpes zoster infekcija

Saistībā ar diroksimelfumarāta un dimetilfumarāta lietošanu ir bijuši *herpes zoster* infekcijas gadījumi. Vairums gadījumu, lietojot dimetilfumarātu, nebija nopietni, tomēr ir ziņots par nopietniem gadījumiem, tai skaitā par diseminētu *herpes zoster*, oftalmoloģisku *herpes zoster*, *herpes zoster oticus*, neiroloģisku *herpes zoster* infekciju, *herpes zoster* meningoencefalītu un *herpes zoster* meningomielītu. Šie notikumi var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā. Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas *herpes zoster* infekcijas pazīmes un simptomi, īpaši tad, ja tiek ziņots par vienlaicīgu limfocitopēniju. Ja rodas *herpes zoster* infekcija, jānozīmē atbilstoša *herpes zoster* infekcijas ārstēšana. Pacientiem ar nopietnu infekciju ir jāapsver terapijas pārtraukšana, līdz infekcija ir izzudusi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas uzsākšana

Lai samazinātu pietvīkuma parādīšanos un nevēlamu blakusparādību attīstību kuņģa un zarnu traktā, ārstēšana jāsāk pakāpeniski (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Fankoni sindroms

Lietojoš dimetilfumarātu saturošas zāles kombinācijā ar citiem fumārskābes esteriem, ir ziņots par Fankoni sindroma gadījumiem. Ir svarīgi agrīni diagnosticēt Fankoni sindromu un pārtraukt Vumerity terapiju, lai novērstu nieru darbības traucējumus un osteomalācijas rašanos, jo sindroms parasti ir

atgriezenisks. Vissvarīgākās pazīmes ir proteīnūrija, glikozūrija (ar normālu cukura līmeni asinīs), hiperaminoacidūrija un fosfatūrija (var būt vienlaicīgi ar hipofosfatēmiju). Slimības progresēšana var ietvert tāds simptomi kā poliūrija, polidipsija un proksimālo muskuļu vājums. Retos gadījumos var rasties hipofosfatēmiska osteomalācija ar nelokalizētām kaulu sāpēm, paaugstinātu sārmainās fosfatāzes līmeni serumā un slodzes lūzumiem. Jāņem vērā, ka Fankoni sindroms var rasties bez paaugstināta kreatinīna līmeņa vai zemiem glomerulārās filtrācijas ātruma rādītājiem. Neskaidru simptomu gadījumā jāapsver Fankoni sindroma iespējamība un jāveic attiecīgie izmeklējumi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ārstēšanas laikā jāizvairās no citu fumārskābes esteru (vietējas vai sistēmiskas) lietošanas.

Diroksimelfumarātu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar dimetilfumarātu.

In vitro un/vai *in vivo* transportolbaltumvielu inhibīcijas pētījumos, *in vitro* CYP inhibīcijas un indukcijas pētījumos vai pētījumos par diroksimelfumarāta un tā galveno metabolītu, aktīvā metabolīta monometilfumarāta (MMF) un neaktīvā metabolīta 2-hidroksietilsukcinimīda (HES) saistīšanos ar olbaltumvielām, iespējamu mijiedarbības risku nekonstatēja.

Dimetilfumarāta ietekme uz citām vielām

Lai gan nav veikti pētījumi ar diroksimelfumarātu, *in vitro* CYP indukcijas pētījumos netika iegūti pierādījumi par dimetilfumarāta un perorālo kontracepcijas līdzekļu mijiedarbību. *In vivo* pētījumā dimetilfumarāta un kombinētā perorāla kontracepcijas līdzekļa (norgestimāta un etinilestradiola) vienlaicīga lietošana neuzrādīja nekādas būtiskas izmaiņas perorālā kontracepcijas līdzekļa iedarbībā. Mijiedarbības pētījumi ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, kas satur citus progestogēnus, nav veikti, tomēr diroksimelfumarāta ietekme uz to iedarbību nav gaidāma.

Pretaudzēju, imūnsupresīva vai kortikosteroīdu terapijas

Diroksimelfumarāts nav pētīts kombinācijā ar pretaudzēju vai imūnsupresīvām zālēm, un tādēļ vienlaicīgas lietošanas laikā jāievēro piesardzība. Multiplās sklerozes klīniskajos pētījumos recidīva ārstēšana vienlaicīgi lietojot īsu intravenozu kortikosteroīdu kursu nebija saistīta ar klīniski nozīmīgu infekciju riska palielināšanos.

Vakcīnas

Vumerity lietošanas laikā var apsvērt nedzīvu vakcīnu vienlaicīgu ievadīšanu saskaņā ar valstī noteikto vakcinācijas kalendāru. Klīniskajā pētījumā, kurā bija iesaistīts kopā 71 pacients ar recidivējošu-remitējošu multiplo sklerozi (RRMS), pacientiem, kuri lietoja dimetilfumarātu 240 mg divas reizes dienā vismaz 6 mēnešus (n = 38) vai nepegilētu interferonu vismaz 3 mēnešus (n = 33), izveidojās salīdzināma imūnā atbildes reakcija (definēta kā titra palielināšanās ≥ 2 reizes, salīdzinot titru pirms un pēc vakcinācijas) pret stingumkrampju toksoīdu (sensibilizējošs antigēns) un meningokoku C grupas polisaharīdu konjugētu vakcīnu (neoantigēns), turpretim imūnā atbildes reakcija pret dažādiem nekonjugētas 23-valentas pneimokoku polisaharīdu vakcīnas (no T šūnām neatkarīgs antigēns) serotipiem atšķīrās abās ārstēšanas grupās. Pozitīvu imūno atbildes reakciju, definētu kā antivielu titra palielināšanās ≥ 4 reizes pret visām trijām vakcīnām, sasniedza mazāk pacientu abās ārstēšanas grupās. Neliela skaitliska atšķirība atbildes reakcijā pret stingumkrampju toksoīdu un pneimokoku polisaharīdu 3. serotipu bija par labu nepegilētam interferonam.

Klīniskie dati par dzīvu, novājinātu vakcīnu efektivitāti un drošumu pacientiem, kuri lieto diroksimelfumarātu, nav pieejami. Dzīvās vakcīnas var radīt paaugstinātu klīniskās infekcijas risku, tāpēc tās nedrīkst ievadīt pacientiem, ja vien atsevišķos gadījumos šis potenciālais risks neatsver indivīda nevakcinēšanas risku.

Citu vielu ietekme uz dimetilfumarātu

Pētījumos, kuros piedalījās veseli brīvprātīgie, iegūtie pierādījumi liecina, ka ar dimetilfumarātu saistīta pietvīkuma mediators, iespējams, ir prostaglandīns. Divos pētījumos ar dimetilfumarātu veseliem brīvprātīgajiem, lietojot 325 mg (vai līdzvērtīgu devu) acetilsalicilskābes bez zarnās šķīstoša apvalka 30 minūtes pirms dimetilfumarāta attiecīgi 4 dienu laikā un 4 nedēļu laikā, dimetilfumarāta farmakokinētika nemainījās. Pirms vienlaicīgas acetilsalicilskābes un diroksimelfumarāta lietošanas pacientiem ar recidivējoši-remitējošu MS ir jāizvērtē ar acetilsalicilskābes terapiju saistītie iespējamie riski. Ilgstoša (> 4 nedēļas), nepārtraukta acetilsalicilskābes lietošana nav pētīta (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga terapija ar nefrotoksiskām zālēm (piemēram, aminoglikozīdiem, diurētiskiem līdzekļiem, nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem vai litiju) pacientiem, kuri lieto diroksimelfumarātu, var palielināt nieru nevēlamo blakusparādību (piemēram, proteinūrijas; skatīt 4.8. apakšpunktu) iespējamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par diroksimelfumarāta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Diroksimelfumarāta lietošana grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot atbilstošus kontracepcijas līdzekļus, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Diroksimelfumarātu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir neapšaubāmi nepieciešams un ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai diroksimelfumarāts vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošana ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Vumerity jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par diroksimelfumarāta ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Diroksimelfumarāta pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati neliecina par tēviņu vai mātišu fertilitātes traucējumiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vumerity neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pēc iekšķīgas lietošanas diroksimelfumarāts un dimetilfumarāts strauji metabolizējas par monometilfumarātu pirms nokļūšanas sistēmiskā asinsritē, nevēlamās blakusparādības pēc metabolizēšanās ir līdzīgas.

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, lietojot dimetilfumarātu, bija pietvīkums (35%) un kuņģa un zarnu trakta reakcijas (t.i., caureja - 14%, slikta dūša - 12%, sāpes vēderā - 10% un sāpes vēdera

augšdaļā - 10%). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem pārtraukta šo zāļu lietošana, bija pietvīkums (3%) un kuņģa un zarnu trakta reakcijas (4%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā uzrādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām biežāk ziņoja ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo ārstētiem pacientiem divos pivotālos III fāzes placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā.

Nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK), izmantojot MedDRA vēlamos terminus. Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību sastopamība ir izteikta atbilstoši šādām kategorijām: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma grupa
Infekcijas un infestācijas	Gastroenterīts	Bieži
	Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML) ¹	Nav zināms
	<i>Herpes zoster</i> ¹	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Limfopēnija ^{1, 2}	Bieži
	Leikopēnija	Bieži
	Trombocitopēnija	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Retāk
	Anafilakse	Nav zināms
	Aizdusa	Nav zināms
	Hipoksija	Nav zināms
	Hipotensija	Nav zināms
	Angioedēma	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Dedzināšanas sajūta	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums ¹	Ļoti bieži
	Karstuma viļņi	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Rinoreja	Nav zināms
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	Sāpes vēdera augšdaļā	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Ļoti bieži
	Vemšana	Bieži
	Dispepsija	Bieži
	Gastrīts	Bieži
	Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis ¹	Bieži
	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis ¹	Bieži
	Zāļu izraisīts aknu bojājums	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Bieži
	Izsitumi	Bieži
	Eritēma	Bieži
	Alopēcija	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteinūrija	Bieži

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma grupa
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Karstuma sajūta	Bieži
Izmeklējumi	Ketonvielas urīnā	Ļoti bieži
	Albumīns urīnā	Bieži
	Samazināts leikocītu skaits	Bieži

¹ Papildinformāciju skatīt sadaļā “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”;

² III fāzes atklātā nekontrolētā pētījumā ar diroksimelfumarātu ziņotais limfopēnijas biežums bija “ļoti bieži”.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pietvīkums

Placebo kontrolētos dimetilfumarāta pētījumos pietvīkuma (34%, salīdzinot ar 5%) un karstuma viļņu (7%, salīdzinot ar 2%) sastopamība pacientiem, kuri ārstēti ar 240 mg dimetilfumarāta divas reizes dienā, bija lielāka nekā attiecīgi ar placebo ārstētiem pacientiem. Pietvīkumu parasti apraksta kā pietvīkumu vai karstuma viļņus, bet tas var ietvert arī citus traucējumus (piemēram, siltuma sajūtu, apsārtumu, niezi un dedzināšanas sajūtu). Pietvīkuma reakcijām ir tendence parādīties terapijas sākumā (galvenokārt pirmajā mēnesī), un pacientiem, kuriem novērots pietvīkums, tas var atkal periodiski parādīties visā ārstēšanas laikā ar dimetilfumarātu. Pacientiem, kuriem radās pietvīkums, tas lielākoties bija viegls vai vidēji smags. Kopumā 3% ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu pārtrauca šo zāļu lietošanu pietvīkuma dēļ. Smagu pietvīkumu, kas var izpausties ar ģeneralizētu eritēmu, izsitumiem un/vai niezi, novēroja mazāk nekā 1% ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Diroksimelfumarāta III fāzes dubultmaskētā pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) par pietvīkumu un karstuma viļņiem ziņoja 32,8% un 1,6% ar diroksimelfumarātu ārstētiem pacientiem un 40,6% un 0,8% ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem. Par nopietnu pietvīkumu gadījumu vai terapijas pārtraukšanu pietvīkuma dēļ netika ziņots.

Kuņģa un zarnu trakts

Kuņģa un zarnu trakta notikumu sastopamība (piemēram, caureja [14%, salīdzinot ar 10%], slikta dūša [12%, salīdzinot ar 9%], sāpes vēdera augšdaļā [10%, salīdzinot ar 6%], sāpes vēderā [9%, salīdzinot ar 4%], vemšana [8%, salīdzinot ar 5%] un dispepsija [5%, salīdzinot ar 3%]) ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem bija lielāka nekā attiecīgi ar placebo ārstētiem pacientiem. Kuņģa un zarnu trakta reakcijām bija tendence parādīties terapijas sākumā (galvenokārt pirmajā mēnesī), un pacientiem, kuriem novēroja kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumus, tie var atkal periodiski parādīties visā ārstēšanas laikā ar dimetilfumarātu. Vairumam pacientu, kuriem radās kuņģa un zarnu trakta traucējumi, tie bija viegli vai vidēji smagi. Četri procenti (4%) ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu tā lietošanu pārtrauca kuņģa un zarnu trakta traucējumu dēļ. Smagu kuņģa un zarnu trakta traucējumu, tai skaitā gastroenterīta un gastrīta, sastopamība ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem bija 1% (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja diroksimelfumarāta un dimetilfumarāta klīniskajā pētījumā, ir aprakstītas 5.1. apakšpunktā.

Aknu darbība

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti placebo kontrolētos dimetilfumarāta pētījumos, lielākajai daļai pacientu ar paaugstinātu transamināžu līmeni tas normas augšējo robežu (NAR) pārsniedza < 3 reizes. Palielinātu aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās sastopamību ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo, novēroja galvenokārt pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos. Alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos ≥ 3 reizes virs NAR novēroja attiecīgi 5% un 2% ar placebo ārstēto pacientu un 6% un 2% ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu. Zāļu lietošanu paaugstināta aknu transamināžu līmeņa dēļ pārtrauca < 1% pacientu, un šis

rādītājs bija līdzīgs ar dimetilfumarātu un placebo ārstēto pacientu vidū. Placebo kontrolēto pētījumu laikā netika novērota transamināžu līmeņa paaugstināšanās ≥ 3 reizes virs NAR līdz ar kopējā bilirubīna līmeņa vienlaicīgu paaugstināšanos > 2 reizes virs NAR, kas liecina par zāļu izraisītu aknu bojājumu, taču par šādiem gadījumiem tika ziņots pēcreģistrācijas periodā pēc dimetilfumarāta lietošanas, un tie izzuda pēc terapijas pārtraukšanas.

Limfopēnija

Diroksimelfumarāta III fāzes atklātā nekontrolētā pētījumā terapija tika pārtraukta pacientiem ar apstiprinātu limfocītu skaitu $< 0,5 \times 10^9/l$, kas saglabājās ≥ 4 nedēļām.

Placebo kontrolētos dimetilfumarāta pētījumos lielākajai daļai pacientu ($> 98\%$) limfocītu skaits pirms ārstēšanas uzsākšanas bija normas robežās. Uzsākot ārstēšanu ar dimetilfumarātu, vidējais limfocītu skaits pirmā gada laikā samazinājās, pēc tam sasniedzot plato. Vidēji limfocītu skaits samazinājās par aptuveni 30% no sākotnējā skaita. Limfocītu skaita vidējā vērtība un mediāna saglabājās normas robežās. Limfocītu skaitu $< 0,5 \times 10^9/l$ novēroja $< 1\%$ ar placebo ārstēto pacientu un 6% ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu. Limfocītu skaitu $< 0,2 \times 10^9/l$ novēroja vienam ar dimetilfumarātu ārstētam pacientam, bet nevienam ar placebo ārstētam pacientam.

Klīniskajos pētījumos (gan kontrolētos, gan nekontrolētos) 41% ar dimetilfumarātu ārstētu pacientu bija limfopēnija (šajos pētījumos definēta kā $< 0,91 \times 10^9/l$). Viegla limfopēnija (limfocītu skaits $\geq 0,8 \times 10^9/l$ līdz $< 0,91 \times 10^9/l$) tika novērota 28% pacientu; vidēji smaga limfopēnija (limfocītu skaits $\geq 0,5 \times 10^9/l$ līdz $< 0,8 \times 10^9/l$), kas ilgst vismaz sešus mēnešus, tika novērota 11% pacientu; smaga limfopēnija (limfocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$), kas ilgst vismaz sešus mēnešus, tika novērota 2% pacientu. Pacientu ar smagu limfopēniju grupā, turpinot terapiju, limfocītu skaits vairumā gadījumu saglabājās $< 0,5 \times 10^9/l$.

Turklāt nekontrolētā, prospektīvā pēcreģistrācijas pētījumā dimetilfumarāta terapijas 48. nedēļā ($n = 185$) CD4+ T šūnu skaits bija mēreni samazinājies ($\geq 0,2 \times 10^9/l$ līdz $< 0,4 \times 10^9/l$) vai ievērojami samazinājies ($< 0,2 \times 10^9/l$) attiecīgi līdz 37% vai 6% pacientu, savukārt CD8+ T šūnu skaits samazinājās biežāk — $< 0,2 \times 10^9/l$ līdz 59% pacientu un $< 0,1 \times 10^9/l$ līdz 25% pacientu.

Kontrolētos un nekontrolētos klīniskajos pētījumos pacienti, kuri pārtrauca dimetilfumarāta terapiju ar limfocītu skaitu, kas mazāks par normas apakšējo robežu (*lower limit of normal*, LLN), tika novēroti, lai noteiktu vai limfocītu skaits atjaunojas līdz LLN (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Infekcijas, tai skaitā PML un oportūnistiskas infekcijas

Saistībā ar dimetilfumarāta lietošanu ir ziņots par inficēšanās gadījumiem ar Džona Kaningema vīrusu (*John-Cunningham virus*, JCV), kas izraisa progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju (PML) (skatīt 4.4. apakšpunktu). PML var būt letāla vai izraisīt smagu invaliditāti. Vienā no klīniskajiem pētījumiem vienam pacientam, kuram ilgstoši bija smaga limfopēnija (3,5 gadu periodā limfocītu skaits pārsvarā bija $< 0,5 \times 10^9/l$) un kurš lietoja dimetilfumarātu, attīstījās PML ar letālu iznākumu. Pēcreģistrācijas periodā PML tika konstatēta arī vidēji smagas un vieglas limfopēnijas gadījumā ($> 0,5 \times 10^9/l$ līdz LLN pēc vietējās laboratorijas noteiktā atsauces diapazona).

Vairākos PML gadījumos PML diagnosticēšanas laikā, nosakot T šūnu apakškopas, tika konstatēts, ka CD8+ T šūnu skaits samazinājies līdz $< 0,1 \times 10^9/l$, savukārt CD4+ T šūnu skaita samazināšanās bija dažāda (robežās no $< 0,05$ līdz $0,5 \times 10^9/l$) un precīzāk korelēja ar limfopēnijas vispārējo smaguma pakāpi (no $< 0,5 \times 10^9/l$ līdz LLN). Attiecīgi šiem pacientiem bija paaugstinājusies CD4+/CD8+ attiecība.

Ilgstoša vidēji smaga vai smaga limfopēnija, visticamāk, paaugstina PML risku dimetilfumarāta un diroksimelfumarāta lietošanas gadījumā, tomēr PML radās arī pacientiem ar vieglu limfopēniju, kuri tika ārstēti ar dimetilfumarātu. Turklāt pēcreģistrācijas periodā vairums PML gadījumu radās > 50 gadus veciem pacientiem.

Saistībā ar dimetilfumarāta lietošanu ir saņemti ziņojumi par *herpes zoster* infekciju. Ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā, kurā ar dimetilfumarātu ārstēja 1736 MS pacientus, 5% pacientu radās viens vai vairāki *herpes zoster* infekcijas notikumi, kuri vairumā gadījumu bija viegli vai vidēji smagi. Vairumam pacientu, tai skaitā tiem, kuriem bija smaga *herpes zoster* infekcija, limfocītu skaits pārsniedza normas apakšējo robežu. Vairumam pacientu, kuriem tā brīža limfocītu skaits bija mazāks par LLN, limfopēnija tika novērtēta kā vidēji smaga vai smaga. Pēcregistrācijas periodā vairums *herpes zoster* infekcijas gadījumu nebija smagi, un tie tika izārstēti. Pēcregistrācijas periodā pieejami ierobežoti dati par absolūto limfocītu skaitu (ALS) pacientiem ar *herpes zoster* infekciju. Taču ziņojumos ir norādīts, ka vairumam pacientu bija vidēji smaga ($\text{no } \geq 0,5 \times 10^9/\text{l līdz } < 0,8 \times 10^9/\text{l}$) vai smaga ($\text{no } < 0,5 \times 10^9/\text{l līdz } 0,2 \times 10^9/\text{l}$) limfopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratoriskās novirzes

Placebo kontrolētos dimetilfumarāta pētījumos ketonvielu līmenis urīnā (1+ vai augstāks) ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem bija biežāk (45%) nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (10%). Klīniskajos pētījumos nevēlamas klīniskās sekas nenovēroja.

Ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, 1,25-dihidroksivitamīna D līmenis pazeminājās (procentuālās samazināšanās mediāna pēc 2 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija attiecīgi 25% un 15%), un parathormona (PTH) līmenis ar dimetilfumarāta ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, paaugstinājās (procentuālās paaugstināšanās mediāna pēc 2 gadiem, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, bija attiecīgi 29% un 15%). Abu parametru vidējās vērtības saglabājās normas diapazonā.

Pārejoša eozinofilo leikocītu vidējā skaita palielināšanās tika novērota pirmajos 2 dimetilfumarāta terapijas mēnešos.

Pediatriskā populācija

Diroksimelfumarāta drošums pediatriskiem pacientiem līdz šim nav pierādīts.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņotajos pārdozēšanas gadījumos aprakstītie simptomi atbilda zāļu zināmajam nevēlamam blakusparādību profilam. Nav zināmu terapeitisku metožu, lai veicinātu diroksimelfumarāta elimināciju, kā arī nav zināma antidota. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams uzsākt simptomātisku uzturošu terapiju atbilstoši klīniskām indikācijām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, citi imūnsupresanti, ATK kods: L04AX09

Darbības mehānisms

Diroksimelfumarāta terapeitiskās iedarbības mehānisms multiplās sklerozes (MS) gadījumā nav pilnībā izprasts. Diroksimelfumarāts iedarbojas caur tā galveno aktīvo metabolītu — monometilfumarātu. Preklīniskie pētījumi liecina, ka monometilfumarāta farmakodinamiskās atbildes reakcijas izraisa vismaz daļēji nukleāram faktoram (eritroīdatvasinātā-2) līdzīgā 2. (Nrf2)

transkripcijas ceļa aktivizācija. Pierādīts, ka dimetilfumarāts pacientiem regulē no Nrf2 atkarīgos antioksidantu gēnus.

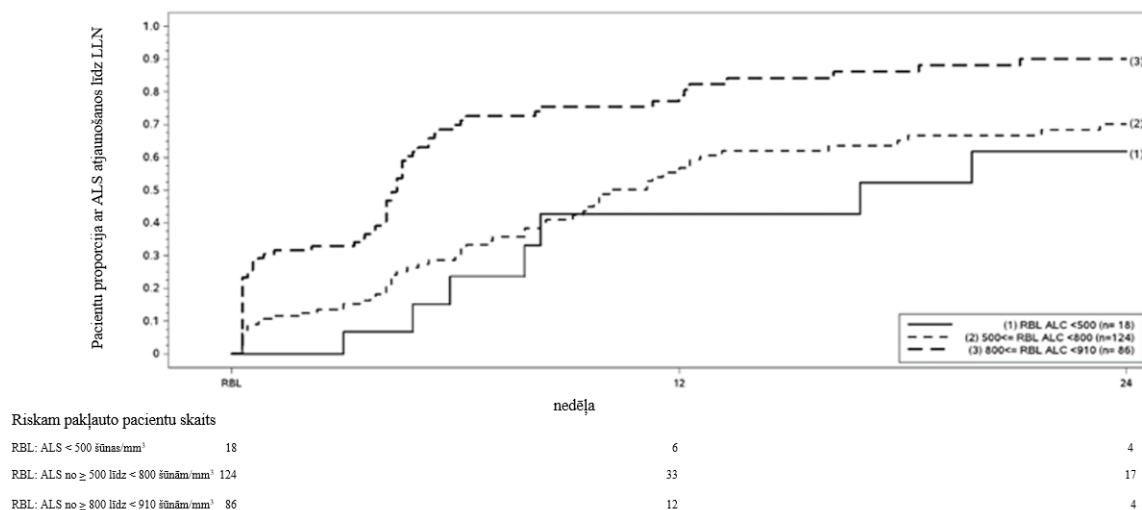
Farmakodinamiskā iedarbība

Ietekme uz imūno sistēmu

Klīniskajos pētījumos tika pierādītas dimetilfumarāta pretiekaisuma un imūnmodulējošas īpašības. Dimetilfumarāts un monometilfumarāts (aktīvais diroksimelfumarāta un dimetilfumarāta metabolīts) nozīmīgi mazina imūnās sistēmas šūnu aktivizāciju un turpmāku iekaisumu veicinošu citokīnu atbrīvošanos, reaģējot uz iekaisuma stimuliem, kā arī ietekmē limfocītu fenotipus, nomācot iekaisumu veicinošos citokīnu profilus (T_H1 , T_H17) un izraisot pretiekaisuma (T_H2) produkciju. III fāzes pētījumos MS pacientus (DEFINE, CONFIRM un ENDORSE) ārstējot ar dimetilfumarātu, pirmā gada laikā vidējais limfocītu skaits samazinājās vidēji par aptuveni 30% no sākotnējā skaita, pēc tam sasniedzot plato. Šajos pētījumos pacienti, kuri pārtrauca dimetilfumarāta terapiju ar limfocītu skaitu, kas mazāks par normas apakšējo robežu (*lower limit of normal*, LLN, 910 šūnas/mm³), tika novēroti, lai noteiktu, vai limfocītu skaits atjaunojas līdz LLN.

1. attēlā ir parādīts aprēķinātais pacientu īpatsvars, kas sasniedzis LLN (pēc Kaplana-Meijera metodes) bez ilgstošas smagas limfopēnijas. Atlabšanas sākumstāvoklis (*recovery baseline*, RBL) bija definēts kā pēdējais ALS ārstēšanas laikā pirms dimetilfumarāta pārtraukšanas. Aprēķinātais pacientu īpatsvars, kurš atveseļojās līdz LLN ($ALS \geq 0,9 \times 10^9/l$) 12. un 24. nedēļā un kuram RBL brīdī bija viegla, vidēji smaga vai smaga limfopēnija, ir parādīts 2. tabulā, 3. tabulā un 4. tabulā ar 95% ticamības intervālu katram punkta novērtējumam. Dzīvildzes funkcijas Kaplana-Meijera vērtējuma standartklūda ir aprēķināta, izmantojot Grīnvuda (*Greenwood*) formulu.

1. attēls. Kaplana-Meijera metode; pacientu īpatsvars ar ALS atjaunošanos līdz LLN (≥ 910 šūnas/mm³) no atlabšanas sākumstāvokļa (RBL)



2. tabula. Kaplana-Meijera metode; aprēķinātais pacientu īpatsvars, kurš sasniedzis LLN un kuram atlabšanas sākumstāvoklī (RBL) bija viegla limfopēnija, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju

Riskam pakļauto pacientu skaits ar vieglu limfopēniju ^a	Sākumstāvoklis N = 86	12. nedēļa N = 12	24. nedēļa N = 4
LLN sasniegušais īpatsvars (95% TI)		0,81 (0,71; 0,89)	0,90 (0,81; 0,96)

^a Pacienti ar ALS < 910 un ≥ 800 šūnas/mm³ RBL brīdī, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju.

3. tabula. Kaplana-Meijera metode; aprēķinātais pacientu īpatsvars, kurš sasniedzis LLN un kuram atlabšanas sākumstāvoklī (RBL) bija vidēji smaga limfopēnija, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju

Riskam pakļauto pacientu skaits ar vidēji smagu limfopēniju ^a	Sākumstāvoklis N = 124	12. nedēļa N = 33	24. nedēļa N = 17
LLN sasniegušais īpatsvars (95% TI)		0,57 (0,46; 0,67)	0,70 (0,60; 0,80)

^a Pacienti ar ALS < 800 un ≥ 500 šūnas/mm³ RBL brīdī, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju.

4. tabula. Kaplana-Meijera metode; aprēķinātais pacientu īpatsvars, kurš sasniedzis LLN un kuram atlabšanas sākumstāvoklī (RBL) bija smaga limfopēnija, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju

Riskam pakļauto pacientu skaits ar smagu limfopēniju ^a	Sākumstāvoklis N = 18	12. nedēļa N = 6	24. nedēļa N = 4
LLN sasniegušais īpatsvars (95% TI)		0,43 (0,20; 0,75)	0,62 (0,35; 0,88)

^a Pacienti ar ALS < 500 šūnas/mm³ RBL brīdī, neiekļaujot pacientus ar ilgstošu smagu limfopēniju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pēc iekšķīgas lietošanas diroksimelfumarāts un dimetilfumarāts pirms nokļūšanas sistēmiskā asinsritē strauji metabolizē esterāzes par to pašu aktīvo metabolītu, monometilfumarātu. Diroksimelfumarāta farmakokinētikas (FK) salīdzināmība ar dimetilfumarātu ir pierādīta, analizējot monometilfumarāta iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu), tāpēc tiek prognozēts, ka efektivitātes profili būs līdzīgi.

Dimetilfumarāta klīniskie pētījumi

Veikti divi 2 gadus ilgi randomizēti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi (DEFINE ar 1234 pacientiem un CONFIRM ar 1417 pacientiem), kuros piedalījās pacienti ar RRMS. Šajos pētījumos nebija iekļauti pacienti ar progresējošām MS formām.

Efektivitāti (skatīt tabulu zemāk) un drošumu pierādīja pacientiem, kuriem vērtējums pēc Izvērstās invaliditātes statusa skalas (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) bija robežās no 0 līdz 5 (ieskaitot) un kuriem bija bijis vismaz 1 recidīvs gada laikā pirms randomizācijas vai kuriem 6 nedēļu laikā pirms randomizācijas galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) konstatēts vismaz viens gadolīniju uzkrājums (Gd+) bojājums. CONFIRM pētījumā izmantoja vērtētajam maskētas (t.i., dati ir maskēti pētījuma ārstam/pētniekam, kurš vērtē atbildes reakciju uz pētījuma terapiju) atsaucē salīdzinājuma zāles — glatiramēra acetātu.

DEFINE pētījumā pacientiem bija šādas sākotnējo rādītāju mediānas: vecums — 39 gadi, slimības ilgums — 7 gadi un EDSS vērtējums — 2. Turklāt 16% pacientu EDSS vērtējums bija > 3,5; 28% pacientu bija ≥ 2 recidīvi iepriekšējā gadā un 42% pacientu iepriekš saņēma citu apstiprinātu MS terapiju. Grupā, kurā tika veikti magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējumi, 36% pacientu, kas iesaistījās pētījumā, bija Gd+ bojājumi sākotnējā stāvoklī (Gd+ bojājumu vidējais skaits 1,4).

CONFIRM pētījumā pacientiem bija šādas sākotnējo rādītāju mediānas: vecums — 37 gadi, slimības ilgums — 6 gadi un EDSS vērtējums — 2,5. Turklāt 17% pacientu EDSS vērtējums bija > 3,5; 32% pacientu bija ≥ 2 recidīvi iepriekšējā gadā un 30% pacientu iepriekš saņēma citu apstiprinātu MS terapiju. Grupā, kurā tika veikti magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējumi, 45% pacientu, kas iesaistījās pētījumā, bija Gd+ bojājumi sākotnējā stāvoklī (Gd+ bojājumu vidējais skaits 2,4).

Salīdzinot ar placebo, pacientiem, kuri ārstēti ar dimetilfumarātu, klīniski nozīmīgi un statistiski nozīmīgi samazinājās primārā mērķa kritērijs DEFINE pētījumā – pacientu īpatsvars ar recidīvu pēc 2

gadiem, kā arī primārā mērķa kritērijs CONFIRM pētījumā – ikgadējais recidīvu rādītājs (ARR) pēc 2 gadiem.

ARR glatiramēra acetātam un placebo pētījumā CONFIRM bija attiecīgi 0,286 un 0,401, kas atbilst samazinājumam par 29% ($p = 0,013$).

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	dimetilfumarāts 240 mg divas reizes dienā	Placebo	dimetilfumarāts 240 mg divas reizes dienā	Glatiramēra acetāts
Klīniskie mērķa kritēriji^a					
Pacientu skaits	408	410	363	359	350
Ikgadējais recidīvu rādītājs	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Rādītāju attiecība (95% TI)		0,47 (0,37; 0,61)		0,56 (0,42; 0,74)	0,71 (0,55; 0,93)
Pacientu īpatsvars ar recidīvu	0,461	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Riska attiecība (95% TI)		0,51 (0,40; 0,66)		0,66 (0,51; 0,86)	0,71 (0,55; 0,92)
Pacientu īpatsvars, kuriem 12 nedēļu laikā apstiprināta invaliditātes progresēšana	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Riska attiecība (95% TI)		0,62 (0,44; 0,87)		0,79 (0,52; 1,19)	0,93 (0,63; 1,37)
Pacientu īpatsvars, kuriem 24 nedēļu laikā apstiprināta invaliditātes progresēšana	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Riska attiecība (95% TI)		0,77 (0,52; 1,14)		0,62 (0,37; 1,03)	0,87 (0,55; 1,38)
MRI mērķa kritēriji^b					
Pacientu skaits	165	152	144	147	161
Vidējais (mediāna) jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 bojājumu skaits 2 gadu laikā	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Bojājuma vidējā attiecība (95% TI)		0,15 (0,10; 0,23)		0,29 (0,21; 0,41)	0,46 (0,33; 0,63)
Vidējais (mediāna) Gd bojājumu skaits pēc 2 gadiem	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Krusteniskā attiecība (95% TI)		0,10 (0,05; 0,22)		0,26 (0,15; 0,46)	0,39 (0,24; 0,65)
Vidējais (mediāna) jaunu T1 hipointensīvu bojājumu skaits 2 gadu laikā	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Bojājuma vidējā attiecība (95% TI)		0,28 (0,20; 0,39)		0,43 (0,30; 0,61)	0,59 (0,42; 0,82)

^a Visas klīnisko mērķa kritēriju analīzes veiktas ārstēšanai paredzētām pacientu grupām; ^b MRI analīzei izmantota MRI grupa;

* p vērtība $< 0,05$; ** p vērtība $< 0,01$; *** p vērtība $< 0,0001$; # nav statistiskas ticamības.

Atklātā nekontrolētā 8 gadus ilgā pētījuma pagarinājumā (ENDORSE) tika iesaistīti 1736 piemēroti RRMS pacienti no pivotāliem pētījumiem (DEFINE un CONFIRM). Pētījuma galvenais mērķis bija izvērtēt dimetilfumarāta ilgtermiņa drošumu pacientiem ar RRMS. No 1736 pacientiem aptuveni puse (909, 52%) bija ārstēti 6 gadus vai ilgāk. 501 pacients tika ārstēts ar dimetilfumarāta 240 mg devu divas reizes dienā visos 3 pētījumos, un 249 pacienti, kas tika iepriekš ārstēti ar placebo pētījumos DEFINE un CONFIRM, saņēma 240 mg devu divas reizes dienā pētījumā ENDORSE. Pacienti, kuri saņēma devu divas reizes dienā, tika ārstēti bez pārtraukuma līdz 12 gadus ilgi.

Pētījuma ENDORSE laikā vairāk nekā pusei pacientu, kas tika ārstēti ar dimetilfumarāta 240 mg devu divas reizes dienā, nebija recidīva gadījumu. Pacientiem, kas nepārtraukti tika ārstēti ar devu divas reizes dienā visos 3 pētījumos, korigētais ikgadējais ARR bija 0,187 (95% TI: 0,156; 0,224) pētījumos DEFINE un CONFIRM un 0,141 (95% TI: 0,119; 0,167) pētījumā ENDORSE. Pacientiem, kas iepriekš saņēma placebo, korigētais ARR samazinājās no 0,330 (95% TI: 0,266; 0,408) pētījumos DEFINE un CONFIRM līdz 0,149 (95% TI: 0,116; 0,190) pētījumā ENDORSE.

Pētījumā ENDORSE lielākajai daļai pacientu ($> 75\%$) nebija apstiprinātas invaliditātes progresēšanas (mērīta kā 6 mēnešus ilga invaliditātes progresēšana). Apkopoti rezultāti no trīs pētījumiem uzrādīja, ka ar dimetilfumarātu ārstētiem pacientiem bija konsekvents un zems apstiprināto invaliditātes progresēšanas gadījumu skaits, ar nelielu vidējo EDSS rādītāju palielināšanos pētījumā ENDORSE. MRI izvērtējumi (līdz 6. gadam, ietverot 752 pacientus, kas iepriekš bija iekļauti pētījumu DEFINE un CONFIRM MRI grupā) uzrādīja, ka lielākajai daļai pacientu (aptuveni 90%) nebija Gd uzkrājošu bojājumu. 6 gadu laikā ikgadējais korigētais vidējais jaunu vai pirmreizēji pieaugošu T2 un jaunu T1 bojājumu skaits saglabājās mazs.

Efektivitāte pacientiem ar augstu slimības aktivitāti:

Pētījumos DEFINE un CONFIRM pacientu ar augstu slimības aktivitāti apakšgrupā tika novērota konsekventa terapijas ietekme uz recidīviem, tomēr ietekme uz ilgtermiņa invaliditātes progresēšanu laika posmā līdz 3 mēnešiem netika skaidri noteikta. Atkarībā no pētījuma plānojuma augsta slimības aktivitāte tika noteikta pēc šādiem kritērijiem:

- pacienti ar 2 vai vairākiem recidīviem viena gada laikā un ar vienu vai vairākiem magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) noteiktiem Gd uzkrājošiem bojājumiem smadzenēs ($n = 42$ pētījumā DEFINE; $n = 51$ pētījumā CONFIRM) vai
- pacienti, kuriem nav radusies atbildes reakcija uz pilnu un adekvātu bēta interferona terapijas kursu (vismaz vienu gadu ilgā terapijā), kuriem ir bijis vismaz 1 recidīvs iepriekšējā gada terapijas laikā un galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklējumā (MRI) noteikti vismaz 9 T2 hiperintensitātes bojājumi vai vismaz 1 Gd uzkrājošs bojājums, vai pacienti ar nemainīgu vai palielinātu recidīva rādītāju iepriekšējā gada laikā, salīdzinot ar iepriekšējiem 2 gadiem ($n = 177$ pētījumā DEFINE; $n = 141$ pētījumā CONFIRM).

Klīniskie pētījumi ar Vumerity

Diroksimelfumarāta kuņģa un zarnu trakta panesamība tika izvērtēta randomizētā, daudzcentru III fāzes pētījumā (EVOLVE-MS-2) 504 pieaugušiem pacientiem ar RRMS. Pētījums ietvēra 5 nedēļas ilgu dubultmaskētu terapijas periodu ar divām terapijas grupām. Pacientiem bija 1 nedēļu ilgs titrēšanas periods, un pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu diroksimelfumarātu 462 mg divas reizes dienā ($n = 253$) vai dimetilfumarātu 240 mg divas reizes dienā ($n = 251$). Pacientiem bija šādas sākotnējā stāvokļa rādītāju mediānas: vecums — 44 gadi, slimības ilgums — 6 gadi un EDSS vērtējums — 2,5. Šajā pētījumā panesamība kuņģa un zarnu traktā tika pētīta, izmantojot individuālo kuņģa un zarnu trakta simptomu un ietekmes skalu (*Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale*, IGISIS), ar kuru novērtēja piecu atsevišķu kuņģa un zarnu trakta simptomu sastopamību, intensitāti, sākumu, ilgumu un funkcionālo ietekmi: slikto dūšu, vemšanu, sāpes vēdera augšdaļā, sāpes vēdera lejasdaļā un caureju.

Kopumā kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības novēroja 34,8% ar diroksimelfumarātu ārstēto pacientu un 49,0% ar dimetilfumarātu ārstēto pacientu. Terapiju pārtrauca kopumā attiecīgi 1,6% diroksimelfumarāta un 6,0% dimetilfumarāta lietotāji. Terapiju pārtrauca kuņģa un zarnu trakta panesamības iemeslu dēļ attiecīgi 0,8% diroksimelfumarāta un 4,8% dimetilfumarāta lietotāji. Diroksimelfumarāta un dimetilfumarāta terapijas izraisītās kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības $\geq 5\%$ attiecīgi bija caureja (15,4% un 22,3%), slikta dūša (14,6% un 20,7%), sāpes vēdera augšdaļā (6,7% un 15,5%), sāpes vēderā (6,3% un 9,6%), sāpes vēdera lejasdaļā (5,9% un 6,8%) un vemšana (3,6% un 8,8%).

Pediatriskā populācija

Vumerity efektivitāte pediatriskiem pacientiem nav pierādīta.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Vumerity visās pediatriskās populācijas apakšgrupās multiplās sklerozes ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Perorāli lietots diroksimelfumarāts tiek pakļauts straujai presistēmiskai hidrolīzei esterāžu ietekmē un tiek pārveidots par tā primāro aktīvo metabolītu, monometilfumarātu, un galveno neaktīvo metabolītu HES. Pēc perorālas lietošanas diroksimelfumarātu plazmā kvantitatīvi noteikt nav iespējams. Tādēļ visas ar diroksimelfumarātu saistītās farmakokinētikas analīzes veica, ņemot vērā monometilfumarāta koncentrāciju plazmā. Farmakokinētiskie dati tika iegūti 10 klīniskajos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem, 2 pētījumos ar MS pacientiem un populācijas FK analīzēs. Farmakokinētiskā izvērtēšana uzrādīja, ka monometilfumarāta iedarbība pēc 462 mg diroksimelfumarāta un 240 mg dimetilfumarāta perorālas lietošanas pieaugušajiem ir bioekvivalenta; tādēļ diroksimelfumarātam tiek prognozēts dimetilfumarātam līdzīgs kopējais efektivitātes un drošuma profils.

Uzsūkšanās

Monometilfumarāta T_{max} mediāna ir no 2,5 līdz 3 stundām. Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un kopējā iedarbība (AUC) pētītajā devu diapazonā (no 49 mg līdz 980 mg) palielinājās proporcionāli devai. Pēc diroksimelfumarāta 462 mg lietošanas divas reizes dienā MS pacientiem pētījumā EVOLVE-MS-1 monometilfumarāta vidējā C_{max} bija 2,11 mg/l. Vidējais AUC_{last} pēc rīta devas bija 4,15 mg.h/l. Monometilfumarāta vidējā līdzsvara koncentrācijas dienas AUC (AUC_{ss}) MS pacientiem tika aprēķināts kā 8,32 mg.h/l.

Diroksimelfumarāta lietošanā kopā ar treknu, kalorijām bagātu maltīti neietekmēja monometilfumarāta AUC, taču izraisīja C_{max} samazināšanos aptuveni par 44% salīdzinājumā ar stāvokli tukšā dūšā. Monometilfumarāta C_{max} ar liesām un vidēji treknām maltītēm samazinājās attiecīgi par aptuveni 12% un 25%.

Uzturs klīniski nozīmīgi neietekmē monometilfumarāta iedarbību. Tāpēc Vumerity var lietot neatkarīgi no uztura (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Veseliem cilvēkiem pēc diroksimelfumarāta lietošanas monometilfumarāta šķietamais izkļedes tilpums (V_d) ir no 72 l līdz 83 l. Monometilfumarāta saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām bija mazāka par 25% un nebija atkarīga no koncentrācijas.

Biotransformācija

Cilvēka organismā diroksimelfumarātu pirms nokļūšanas sistēmiskā asinsritē plaši metabolizē esterāzes, kas lielā daudzumā atrodamas kuņģa un zarnu traktā, asinīs un audos. Diroksimelfumarāta

esterāžu metabolismā veidojas galvenokārt monometilfumarāts, aktīvais metabolīts, un HES, neaktīvais metabolīts.

Turpmāk monometilfumarāta metabolisms notiek ar esterāzēm, kam seko trikarboksilskābes (TCA) cikls, neiesaistoties citohroma P450 (CYP) sistēmai. Fumārskābe un citronskābe, kā arī glikoze ir monometilfumarāta metabolīti plazmā.

Eliminācija

Monometilfumarāts galvenokārt tiek izvadīts kā oglekļa dioksīds izelpotajā gaisā, bet urīnā konstatēts tikai neliels daudzums. Monometilfumarāta eliminācijas terminālais pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni 1 stunda, un nenotiek monometilfumarāta uzkrāšanās plazmā, lietojot vairākas diroksimelfumarāta devas. Dimetilfumarāta pētījumā CO_2 izelpošana tika noteikta kā galvenais eliminācijas ceļš, šādi izdalās aptuveni 60% devas. Eliminācija caur nierēm un ar fecēm ir sekundārie eliminācijas ceļi — šādi izdalās attiecīgi 15,5% un 0,9% devas.

HES izdalās no plazmas ar eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$) no 10,7 līdz 14,8 stundām. HES galvenokārt izdalās urīnā.

Linearitāte

Monometilfumarāta iedarbība palielinās aptuveni no devas atkarīgā veidā, lietojot vienu un vairākas devas pētītajā devu diapazonā no 49 līdz 980 mg.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Ķermeņa masa ir monometilfumarāta iedarbības galvenā kovariāte un palielina $C_{\max}$ un AUC rādītājus pacientiem ar mazu ķermeņa masu pēc diroksimelfumarāta lietošanas. Ietekmi uz drošuma un efektivitātes rādītājiem, kas tika izvērtēti klīniskajos pētījumos, nenovēroja. Tāpēc nav nepieciešama devas pielāgošana, pamatojoties uz ķermeņa masu.

Dzimums un vecums statistiski nozīmīgi neietekmēja diroksimelfumarāta $C_{\max}$ un AUC. Farmakokinētika 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav pētīta.

Pediatriskā populācija

Monometilfumarāta farmakokinētiskais profils pēc diroksimelfumarāta lietošanas nav pētīts. Monometilfumarāta farmakokinētikas rādītāji pēc diroksimelfumarāta lietošanas korelē ar ķermeņa masu. Tāpēc sagaidāms, ka identiska deva izraisīs lielāku iedarbību pediatriskiem pacientiem ar mazāku ķermeņa masu salīdzinājumā ar pieaugušajiem. 240 mg dimetilfumarāta, lietojot divas reizes dienā, farmakokinētiskais profils tika novērtēts nelielā atklātā, nekontrolētā pētījumā pacientiem ar RRMS vecumā no 13 līdz 17 gadiem ($n = 21$). Dimetilfumarāta farmakokinētika šiem pusaudžu vecuma pacientiem bija līdzīga tai, kāda iepriekš novērota pieaugušiem pacientiem.

Rase un etniskā piederība

Rase un etniskā piederība neietekmē monometilfumarāta vai HES farmakokinētisko profilu pēc diroksimelfumarāta lietošanas.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā, kurā tika pētīta nieru darbības traucējumu ietekme uz diroksimelfumarāta farmakokinētisko profilu, dalībniekiem ar viegliem ($\text{eGFR } 60 - 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), vidēji smagiem ($\text{eGFR } 30 - 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vai smagiem nieru darbības traucējumiem ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nebija klīniski nozīmīgu MMF iedarbības izmaiņu. Tomēr HES iedarbība palielinājās par 1,3; 1,8 un 2,7 reizēm attiecīgi viegļu, vidēji smagu un smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dati par diroksimelfumarāta ilgtermiņa lietošanas drošumu pacientiem ar vidēji

smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tā kā diroksimelfumarātu un monometilfumarātu metabolizē esterāzes, neiesaistoties CYP450 sistēmai, farmakokinētika cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem nav novērtēta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģija

Nieru toksicitāte žurkām un pērtiķiem ietvēra kanāliņu deģenerāciju/nekrozi ar reģenerāciju, kanāliņu hipertrofiju un/vai intersticiālu fibrozi, palielinātu nieru masu un izmaiņas klīniskās patoloģijas parametros (urīna tilpums, relatīvais blīvums un nieru bojājuma bioloģiskie marķieri). Hroniskas toksikoloģijas pētījumos nevēlamas nieru atrades atklāja pēc monometilfumarāta iedarbības, kas bija līdzvērtīga AUC, lietojot diroksimelfumarāta maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MRHD).

Peļu un žurku kuņģa un zarnu trakta toksicitāti veidoja gļotādas hiperplāzija un hiperkeratoze kuņģa daļā bez dziedzeriem (priekškuņģī) un divpadsmitpirkstu zarnā. Pērtiķiem slikta kuņģa un zarnu trakta panesamību raksturoja no devas atkarīga vemšana, kuņģa kairinājums, asiņošana un iekaisums, kā arī caureja. Šīs atrades attīstījās pēc monometilfumarāta iedarbības, kas bija līdzvērtīga vismaz $2\times$ AUC, lietojot diroksimelfumarāta maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MRHD).

Sirds muskuļa iekaisums un nekroze tika novērota trīs žurku tēviņiem 91 dienu ilgā toksicitātes pētījumā pēc monometilfumarāta iedarbības, kas bija līdzvērtīga $4\times$ AUC, lietojot diroksimelfumarāta maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MRHD). Šīs kardiālās atrades tika novērotas arī citos toksicitātes pētījumos ar žurkām, tai skaitā neārstētām kontroles grupām, bet netika novērotas pērtiķiem. Tāpēc šis sirds iekaisums, visticamāk, atspoguļo vispārējo fona bojājumu paasinājumu žurkām, un šai atradei nav nozīmes cilvēkiem.

Daļēji atgriezeniska augšstilba proksimālās un distālās daļas un lielā lielakaula proksimālās daļas augšanas plātnīšu displāzija tika novērota pērtiķiem 91 dienu ilgā toksicitātes pētījumā pēc monometilfumarāta iedarbības, kas bija līdzvērtīga $15\times$ AUC, lietojot diroksimelfumarāta maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MRHD). Kaulu toksicitāte var būt saistīta ar pērtiķu pirmspubertātes vecumu, jo kaulu attīstība tika traucēta arī nobriedušām žurkām (skatīt zemāk), taču netika ietekmēta, lietojot mazākas devas hroniskās toksicitātes pētījumā ar pērtiķiem vai nobriedušām žurkām. Atradēm kaulos, lietojot terapeitiskās devas, ir ierobežota nozīme pieaugušajiem pacientiem.

Sēklinieku toksicitāte, ko raksturo minimāla sēklinieku epitēlija deģenerācija, milzīgu spermatīdu sastopamības palielināšanās, kanāliņu epitēlijā esošo spermatīdu skaita neliela samazināšanās un sēklinieku masas samazināšanās, tika novērota savvaļas tipa *rasH2* peļu saimē. Šīs atrades radās monometilfumarāta iedarbības gadījumā, kas bija $15\times$ AUC, lietojot diroksimelfumarāta maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose - MRHD*), liecinot par ierobežotu nozīmi cilvēkiem, lietojot terapeitisko devu.

Genotoksicitāte

In vitro un *in vivo* pētījumi ar diroksimelfumarātu nesniedza pierādījumus par klīniski nozīmīgu genotoksicitātes potenciālu.

Kancerogēnēze

Diroksimelfumarāts tika testēts transgēniskā biotestā ar transgēniskām *rasH2* pelēm un 2 gadus ilgā biotestā ar žurkām. Diroksimelfumarāts nebija kancerogēns transgēniskām pelēm un žurku mātītēm, taču palielināja sēklinieku Leidiga šūnu adenomu skaitu, lietojot 150 mg/kg/dienā žurku tēviņiem

(monometilfumarāta iedarbība bija aptuveni 2× lielāka par AUC, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MRHD)). Šo atrāžu klīniskā nozīme cilvēkam nav zināma.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Diroksimelfumarāts neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti pēc monometilfumarāta iedarbības, kas bija līdzvērtīga 7× AUC, lietojot diroksimelfumarāta maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MRHD).

Žurkām, lietojot organoģenēzes periodā perorāli diroksimelfumarāta devas 40, 100 un 400 mg/kg/dienā, novēroja mazāku augļa ķermeņa masu un mainīgu augļa skeleta pārkaulošanos, lietojot mātītei toksiskas diroksimelfumarāta devas 400 mg/kg/dienā. Iedarbība devu līmenī, kad nenovēro nevēlamās blakusparādības (*No Observed Adverse Effect Level – NOAEL*) bija aptuveni 2× lielāka par monometilfumarāta AUC, lietojot diroksimelfumarāta MRHD.

Trušiem, lietojot organoģenēzes periodā perorāli diroksimelfumarāta devas 50, 150 un 350 mg/kg/dienā, novēroja skeleta malformāciju palielināšanos (skriemeļu centra anomālijas, smagi krūšu kaula segmenta(-u) nepareizas saaugšanas gadījumi, kā arī skriemeļu anomālijas kombinācijā ar ribu anomālijām), lietojot devu ≥ 150 mg/kg/dienā. Lietojot 350 mg/kg/dienā palielinājās arī skeleta izmaiņu, abortu, pēcimplantācijas augļa zaudējumu skaits un attiecīgi samazinājās augļa dzīvotspēja, kas, iespējams, bija saistīta ar toksicitāti mātītei. Iedarbība NOAEL līmenī bija aptuveni 2× lielāka par monometilfumarāta AUC, lietojot diroksimelfumarāta MRHD. Skeleta malformāciju nozīme cilvēkiem šobrīd nav zināma.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā ar grūsnām žurkām, kurām perorāli tika ievadīts diroksimelfumarāts 40, 100 vai 400 mg/kg/dienā lielās devās gestācijas laikā līdz dzemdībām un zīdīšanai, tika novērota mātītes ķermeņa masas samazināšanās/ķermeņa masas palielināšanās un pārtikas uzņemšanas samazināšanās, kas saistīta ar samazinātu mazuļa piedzimšanas masu un ķermeņa masu/masas palielināšanos. Iedarbība NOAEL līmenī bija aptuveni 3× lielāka par monometilfumarāta AUC, lietojot diroksimelfumarāta MRHD.

Toksicitāte jauniekiem dzīvniekiem

Toksicitātes pētījumā ar jauniem žurkām diroksimelfumarātu lietoja perorāli no 25. līdz 63. postnatālajai dienai, kas ir līdzvērtīgi aptuveni no 2 – 3 gadu vecuma līdz pubertātei cilvēkiem. Papildus mērķa orgānu toksicitātei nierēs un kuņģa daļā bez dziedzeriem tika novērota nevēlama ietekme uz kauliem, tai skaitā samazināts augstlība kaula lielums, masa un blīvums un izmaiņas kaulu ģeometrijā. Iespējama ietekmes uz kauliem saistība ar mazāku ķermeņa masu, bet nevar izslēgt tiešas iedarbības ietekmi. Iedarbība NOAEL līmenī bija aptuveni 1,4× lielāka par monometilfumarāta AUC, pieaugušiem pacientiem, lietojot diroksimelfumarāta MRHD. Kaulu atradei ir ierobežota nozīme pieaugušiem pacientiem. Nozīme pediatriskiem pacientiem nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Metakrilskābes-etilakrilāta kopolimērs (1:1) A tips
Krospovidons A tips
Mikrokristāliskā celuloze
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Trietilcitrāts
Talks
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Kālija hlorīds
Karagināns

Kapsulas apdruka (melnā tinte)

Šellaka
Kālija hidroksīds
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

32 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālajā pudelītē, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudelīte ar polipropilēna bērniem neatveramu aizdari un silīcija dioksīda gela desikantu.

Iepakojuma lielums:

Iepakojumi ar 120 (1 pudelīte) vai 360 (3 pudelītes) zarnās šķīstošajām cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 15. novembrī
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vumerity 231 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
diroximeli fumaras

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 231 mg diroksimelfumarāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
360 zarnās šķīstošās cietās kapsulas (3 x 120)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Nesaspiediet un nekošļājiet.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorijiet desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā pudelītē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1585/001 120 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
EU/1/21/1585/002 360 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vumerity

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vumerity 231 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
diroximeli fumaras

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 231 mg diroksimelfumarāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Nesaspiediet un nekošļājiet.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorijiet desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā pudelītē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1585/001 120 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
EU/1/21/1585/002 360 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vumerity 231 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas *diroximeli fumaras*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji ar ārstu vai farmaceitu.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vumerity un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vumerity lietošanas
3. Kā lietot Vumerity
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vumerity
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vumerity un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Vumerity

Vumerity satur aktīvo vielu diroksimelfumarātu.

Kādam nolūkam Vumerity lieto

Vumerity lieto recidivējoši-remitējošas multiplās sklerozes (MS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. MS ir ilgstoša slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma (organisma dabiskā aizsargsistēma) darbojas nepareizi un “uzbrūk” centrālās nervu sistēmas daļām (smadzenēm, muguras smadzenēm un acs redzes nervam), izraisot iekaisumu, kas bojā nervus un tiem apkārtesošo izolējošo slāni. Recidivējoši-remitējošai multiplai sklerozei ir raksturīgi atkārtoti “uzbrukumi” (recidīvi) nervu sistēmai. Simptomi katram pacientam var atšķirties, bet parasti tie iekļauj gaitas traucējumus, līdzsvara zudumu un redzes traucējumus (piemēram, neskaidra redze vai dubultošanās). Paasinājumam pārejot, šie simptomi var pilnībā izzust, taču daži traucējumi var saglabāties.

Kā Vumerity darbojas

Uzskata, ka šīs zāles darbojas, palielinot olbaltumvielas, ko sauc par “Nrf2”, iedarbību; šī olbaltumviela regulē noteiktus gēnus, kas ražo antioksidantus, kuri ir iesaistīti šūnu aizsardzībā pret bojājumiem. Tas palīdz kontrolēt imūnās sistēmas aktivitāti un samazina galvas un muguras smadzeņu bojājumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Vumerity lietošanas

Nelietojiet Vumerity šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret diroksimelfumarātu, līdzīgām vielām (kuras sauc par fumarātiem vai fumārskābes esteriem) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja pastāv aizdomas, ka Jums ir reta galvas smadzeņu infekcija, ko sauc par progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju (PML), vai ja ir apstiprināts, ka Jums ir PML.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vumerity var ietekmēt **balto asins šūnu skaitu, nierēs un aknās**. Pirms Vumerity lietošanas uzsākšanas ārsts veiks asins analīzes, lai noteiktu balto asins šūnu skaitu Jūsu asinīs un to, vai nierēs un aknās darbojas pilnvērtīgi. Ārsts veiks šīs pārbaudes periodiski arī ārstēšanas laikā. Ja ārstēšanas laikā samazinās balto asins šūnu skaits, ārsts var apsvērt iespēju veikt papildu analīzes vai pilnībā pārtraukt ārstēšanu.

Ja Jums šķiet, ka MS simptomi pasliktinās (piemēram, vājums vai redzes izmaiņas) vai ja ievērojat jebkādas jaunus simptomus, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo tie var būt retas galvas smadzeņu infekcijas simptomi, ko sauc par progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju (PML). PML ir nopietna slimība, kas var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi. Izlasiet informāciju “*PML un samazināts limfocītu skaits*” šīs instrukcijas 4. punktā.

Pirms Vumerity lietošanas **konsultējieties ar ārstu**, ja Jums ir:

- smaga **infekcija** (piemēram, pneimonija);
- smaga **nieru** slimība;
- smaga **aknu** slimība;
- **kuņģa** vai **zarnu** slimība.

Pietvīkums (sejas vai ķermeņa piesarkums) ir bieža blakusparādība. Smags pietvīkums ar papildu simptomiem var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīme un ir novērota nelielam skaitam pacientu — skatīt sadaļu “*Smagas alerģiskas reakcijas*” šīs instrukcijas 4. punktā. Konsultējieties ar ārstu, ja pietvīkums ir traucējošs, jo ārsts varēs Jums nozīmēt zāles tā ārstēšanai.

Vumerity var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, kas zināma kā paaugstinātas jutības reakcija. Jums ir jāzina visas svarīgās pazīmes un simptomi, kam jāseko līdzi, kamēr lietojat Vumerity. Izlasiet informāciju “*Smagas alerģiskas reakcijas*” šīs instrukcijas 4. punktā.

Saistībā ar Vumerity terapiju var rasties jostas roze (*herpes zoster*). Dažos gadījumos ir radušās nopietnas komplikācijas. Ja Jums ir aizdomas, ka Jums ir jebkādi jostas rozes simptomi, nekavējoties **informējiet par to ārstu**. Tie ir uzskaitīti šīs instrukcijas 4. punktā.

Lietojot zāles ar līdzīgām aktīvajām vielām (dimetilfumarāts kombinācijā ar citiem fumārskābes esteriem), ir ziņots par reti, bet nopietniem nieru darbības traucējumiem (*Fankoni sindroms*). Ja ievērojat, ka Jums palielinās izvadītā urīna daudzums, ir izteikta slāpju sajūta un dzerat šķidrumu vairāk nekā parasti vai Jūsu muskuļi šķiet vājāki, Jums ir kaulu lūzums vai sāpes, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu, lai to var papildus izmeklēt.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem, jo pieredze par Vumerity drošumu un efektivitāti šajā populācijā ir ierobežota.

Citas zāles un Vumerity

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši par:

- zālēm, kas satur **fumārskābes esterus** (fumarātus);
- **zālēm, kas ietekmē organisma imūno sistēmu**, tai skaitā par **ķīmijterapiju, imūnsupresantiem** vai **citām zālēm, ko lietojat MS ārstēšanai**;
- **zālēm, kas ietekmē nierēs, tai skaitā par dažām antibiotikām** (piemēram, *aminoglikozīdiem*, ko lieto infekciju ārstēšanai), **urīndzenošiem** (*diurētiskiem*) līdzekļiem, **noteikta veida pretsāpju līdzekļiem** (piemēram, ibuprofēnu un citiem līdzīgiem pretiekaisuma līdzekļiem, kā arī par zālēm, kas iegādātas bez ārsta receptes) un par **litiju** saturošām zālēm;

- vienlaicīga Vumerity un noteikta veida vakcīnu (*dzīvo vakcīnu*) lietošana var paaugstināt infekciju risku, tāpēc jāizvairās no tām. Ārsts ieteiks, vai drīkst ievadīt cita veida vakcīnas (nedzīvās vakcīnas).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Nelietojiet Vumerity, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, izņemot gadījumus, kad šo jautājumu esat pārrunājusi ar savu ārstu. Tas ir tāpēc, ka Vumerity var kaitēt nedzimušajam bērnam. Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai diroksimelfumarāts vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Ārsts palīdzēs Jums pieņemt lēmumu, vai pārtraukt barot bērnu ar krūti vai pārtraukt lietot Vumerity. Lēmuma pieņemšana iekļauj barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un terapijas ieguvumu Jums izvērtēšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Vumerity ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Vumerity

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Sākumdeva

Ieteicamā sākuma deva ir 231 mg (viena kapsula) divas reizes dienā.
Lietojiet šo sākumdevu pirmās 7 dienas, pēc tam lietojiet uzturošo devu.

Uzturošā deva

Ieteicamā uzturošā deva ir 462 mg (divas kapsulas) divas reizes dienā.

Vumerity paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Kapsula jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudz ūdens. Nesaspiediet un nekošļājiet kapsulu, kā arī neizberiet kapsulas saturu ēdienā, jo tādējādi var paaugstināties dažu nevēlamu blakusparādību risks.

Jūs varat lietot Vumerity kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā. Ja Jums ir blakusparādības, piemēram, pietvīkums vai kuņģa darbības traucējumi, zāļu lietošana kopā ar ēdienu var samazināt šos simptomus.

Ja esat lietojis Vumerity vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz kapsulu, **nekavējoties konsultējieties ar ārstu**. Jums var rasties blakusparādības, kas ir līdzīgas zemāk 4. punktā norādītajām blakusparādībām.

Ja esat aizmirsis lietot Vumerity

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja līdz nākamās plānotās devas lietošanai joprojām ir vismaz 4 stundas, Jūs varat lietot izlaisto devu.

Citādi nelietojiet izlaisto devu un lietojiet nākamo plānoto devu parastajā laikā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas reakcijas

PML un samazināts limfocītu skaits

PML biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem (nav zināms).

Vumerity var samazināt limfocītu (balto asins šūnu veids) skaitu. Ja balto asins šūnu skaits ir mazs, var paaugstināties infekcijas risks, tai skaitā retas galvas smadzeņu infekcijas — progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) — risks. PML var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi. PML radās pēc 1 – 5 ārstēšanas gadiem ar līdzīgām zālēm dimetilfumarātu, tāpēc ārstam jāturpina kontrolēt Jūsu balto asins šūnu skaitu visā ārstēšanas laikā, un Jums rūpīgi jāvēro, vai nerodas kādi iespējami PML simptomi, kā aprakstīts turpmāk. PML risks var būt augstāks, ja iepriekš esat lietojis zāles, kas nomāc organisma imūnās sistēmas darbību.

PML simptomi var būt līdzīgi multiplās sklerozes recidīva simptomiem. Simptomi var ietvert nepieredzētu vājumu vienā ķermeņa pusē vai iepriekš novērota vājuma pastiprināšanos, neveiklas kustības, redzes, domāšanas vai atmiņas traucējumus, apjukumu, personības izmaiņas vai runas un saziņas traucējumus, kas ilgst vairāk nekā dažas dienas.

Tāpēc, ja Vumerity lietošanas laikā Jums šķiet, ka MS simptomi pastiprinās, vai ja ievērojat jebkādas jaunus simptomus, ir ļoti svarīgi pēc iespējas ātrāk konsultēties ar ārstu. Runājiet arī ar savu partneri vai aprūpētājiem un pastāstiet viņiem par terapiju, ko saņemat. Var attīstīties simptomi, kurus Jūs pats varat nepamāt.

→ Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Smagas alerģiskas reakcijas

Smagu alerģisku reakciju biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem (nav zināms).

Pietvīkums ir ļoti bieža blakusparādība. Tomēr, ja pietvīkumu pavada sarkani izsitumi vai nātrene **un** Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- sejas, lūpu, mutes vai mēles pietūkums (*angioedēma*),
- sēkšana, apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums (*aizdusa, hipoksija*),
- reibonis vai samaņas zudums (*hipotensija*),

tad tas var liecināt par smagu alerģisku reakciju (*anafilaksi*).

→ Pārtrauciet lietot Vumerity un nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sejas vai ķermeņa piesarkums, siltuma, karstuma, dedzināšanas sajūta vai nieze (*pietvīkums*);
- šķidra vēdera izeja (*caureja*);
- slikta dūša (*nelabums*);
- sāpes vēderā vai vēdergrauzes.
- ļoti bieži Vumerity lietošanas laikā urīna analīzēs parādās organismā dabīgi veidotu vielu, ko

sauc par ketonvielām, klātbūtne.

Konsultējieties ar ārstu par to, kā ārstēt šīs blakusparādības. Ārsts var samazināt Jūsu lietoto devu. Nesamaziniet devu, izņemot gadījumus, kad to liek darīt ārsts.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zarnu gļotādas iekaisums (*gastroenterīts*);
- vemšana;
- gremošanas traucējumi (*dispepsija*);
- kuņģa gļotādas iekaisums (*gastrīts*);
- gremošanas traucējumi (*kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi*);
- dedzinoša sajūta;
- karstuma viļņi, karstuma sajūta;
- niezoša āda (*nieze*);
- izsitumi;
- rozā vai sarkani ādas plankumi (*eritēma*);
- matu izkrišana (*alopēcija*).

Blakusparādības, kuras var izpausties ar izmaiņām asins vai urīna analīzēs:

- olbaltumvielas (*albumīns*) urīnā (*proteinūrija*);
- paaugstināts aknu enzīmu (*ALAT, ASAT*) līmenis asinīs;
- mazs balto asins šūnu skaits asinīs (*limfopēnija, leukopēnija*). Samazināts balto asins šūnu skaits var nozīmēt, ka Jūsu organisms ir mazāk spējīgs cīnīties ar infekciju. Ja Jums rodas nopietna infekcija (piemēram, pneimonija), nekavējoties informējiet par to ārstu.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas (*paaugstināta jutība*);
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- zāļu izraisīts aknu bojājums un asins analīzēs noteikto aknu enzīmu (*ALAT vai ASAT kombinācijā ar bilirubīnu*) līmeņa paaugstināšanās.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- jostas roze (*herpes zoster*) ar tādiem simptomiem kā pūšļi, dedzināšanas sajūta, ādas nieze vai sāpes parasti vienā ķermeņa augšdaļas vai sejas pusē, un citi simptomi, piemēram, drudzis un vājums infekcijas agrīnās stadijās, kuriem seko nejutīgums, nieze vai sarkani plankumi ar stiprām sāpēm;
- izdalījumi no deguna (*rinoreja*).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vumerity

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā pudelītē, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur Vumerity

Aktīvā viela ir diroksimelfumarāts.

Katra kapsula satur 231 mg diroksimelfumarāta.

Citas sastāvdaļas ir: kapsulas saturs: A tipa metakrilskābes-etilakrilāta kopolimērs (1:1), A tipa krospovidons, mikrokristāliskā celuloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, trietilcitrāts, talks, magnija stearāts; kapsulas apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), kālija hlorīds, karagināns; kapsulas apdruka: melnais dzelzs oksīds (E172), šellaka, kālija hidroksīds.

Vumerity ārējais izskats un iepakojums

Vumerity 231 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas ir baltas kapsulas ar melnas tintes uzdruku “DRF 231 mg”.

Vumerity ir pieejamas iepakojumos, kas satur 120 vai 360 (3 × 120) kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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 9880

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel.: +371 68 688 158

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.