

SPC

VUMERITY

Preparatomtale

 **VUMERITY™**
(diroximel fumarate) 231 mg gastro-resistant
hard capsules

1 *LEGEMIDDELETS NAVN*

Vumerity 231 mg enterokapsler, harde

2 *KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING*

Hver harde enterokapsel inneholder 231 mg diroksimelfumarat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 *LEGEMIDDELFORM*

Enterokapsel, hard

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

4 *KLINISKE OPPLYSNINGER*

4.1 Indikasjon(er)

Vumerity er indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende remitterende (attakkvis) multippel sklerose (se pkt. 5.1 for viktig informasjon om populasjonene der effekt har blitt fastslått).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

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

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

Spesielle populasjoner:

Eldre

Ut fra data fra ikke-kontrollerte studier ser det ut til at sikkerhetsprofilen til diroksimelfumarat hos pasienter ≥ 55 år er sammenlignbar med den hos pasienter < 55 år.

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

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

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

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Mistenkt eller bekreftet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Blod-/laboratorieundersøkelser

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

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

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

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

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

- Behandlingen bør seponeres hos pasienter med langvarig alvorlig lymfopeni (lymfocyttall $< 0,5 \times 10^9$ /liter) som varer i mer enn 6 måneder.

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

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

Magnetisk resonans (MR)-undersøkelse

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

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

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

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

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

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

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

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

Hvis en pasient utvikler PML, må Vumerity seponeres permanent.

Tidligere immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling

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

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

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

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

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

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

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

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

Alvorlig aktiv gastrointestinal sykdom

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

Flushing

I sentrale kliniske studier av dimetylfumarat opplevde 3 av totalt 2560 pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat alvorlige flushingsymptomer som sannsynligvis var overfølsomhets- eller anafylaktoide reaksjoner. Disse bivirkningene var ikke livstruende, men førte til sykehusinnleggelse. Ved alvorlige flushingreaksjoner ved bruk av Vumerity bør forskrivere og pasienter være oppmerksom på denne muligheten (se pkt. 4.2, 4.5 og 4.8).

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

Anafylaktiske reaksjoner

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

Infeksjoner

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

Diroksimelfumarat har immunmodulerende egenskaper (se pkt. 5.1).

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

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

Herpes zoster-infeksjoner

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

Oppstart av behandling

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

Fanconis syndrom

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Vumerity bør ikke administreres samtidig med dimetylfumarat.

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

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

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

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

Det finnes ingen kliniske data på effekt og sikkerhet av levende, svekkede vaksiner hos pasienter som bruker Vumerity. Levende vaksiner kan gi en økt risiko for klinisk

infeksjon og bør ikke gis til pasienter med mindre den potensielle risikoen i unntakstilfeller anses å bli oppveid av risikoen for den enkelte av ikke å vaksinere seg.

Funn fra studier med friske, frivillige forsøkspersoner indikerer at flushing i forbindelse med bruk av dimetylfumarat sannsynligvis er prostaglandinmediert. I studier med dimetylfumarat hos friske, frivillige forsøkspersoner endret ikke administrering av 325 mg (eller tilsvarende) acetylsalisylsyre uten enterodrasjering 30 minutter før inntak av dimetylfumarat, den farmakokinetiske profilen til dimetylfumarat i løpet av henholdsvis 4 dagers og 4 ukers behandling. Mulig risiko forbundet med behandling med acetylsalisylsyre bør overveies før samtidig administrering av Vumerity til pasienter med relapserende remitterende MS. Kontinuerlig langtidsbruk (> 4 uker) av acetylsalisylsyre har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.4 og 4.8).

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

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

Bivirkningstabell

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

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

Tabell 1: Bivirkninger

MedDRAs organklassesystem	Bivirkning	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Gastroenteritt	Vanlige
	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) ¹	Ikke kjent
	Herpes zoster ^{1,2}	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni ^{1,3}	Vanlige
	Leukopeni	Vanlige
	Trombocytopeni	Mindre vanlige

Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Mindre vanlige
	Anafylaksi ²	Ikke kjent
	Dyspné ²	Ikke kjent
	Hypoksi ²	Ikke kjent
	Hypotensjon ²	Ikke kjent
	Angioødem ²	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Svie	Vanlige
Karsykdommer	Flushing ¹	Svært vanlige
	Hetetokter	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Rhinoré ²	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer ²	Diaré	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	Smerter i øvre abdomen	Svært vanlige
	Abdominalsmerter	Svært vanlige
	Oppkast	Vanlige
	Dyspepsi	Vanlige
	Gastritt	Vanlige
	Gastrointestinal sykdom	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økt aspartataminotransferase ¹	Vanlige
	Økt alaninaminotransferase ¹	Vanlige
	Legemiddelindusert leverskade ²	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	Vanlige
	Utslett	Vanlige
	Erytem	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Varmefølelse	Vanlige
Undersøkelser ²	Ketoner i urinen	Svært vanlige
	Albumin i urinen påvist	Vanlige
	Redusert antall hvite blodceller	Vanlige

¹ Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» for ytterligere informasjon

² Bivirkninger rapportert etter markedsføring

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Flushing

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

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

Gastrointestinale

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

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

Leverfunksjon

Basert på data fra placebokontrollerte studier med dimetylfumarat hadde de fleste pasientene med forhøyede levertransaminaser som var < 3 ganger øvre grense for normalområdet (ULN). Den økte insidensen av forhøyede levertransaminaser hos pasienter som ble behandlet med dimetylfumarat sammenlignet med placebo, ble

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

Lymfopeni

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

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

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

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

Infeksjoner, inkludert PML og opportunistiske infeksjoner

Tilfeller av infeksjon med JCV som forårsaker PML er rapportert ved bruk av dimetylfumarat (se pkt. 4.4). PML kan være dødelig eller føre til alvorlig nedsatt funksjonsevne. En pasient som fikk dimetylfumarat i en av de kliniske utprøvingene, utviklet PML ved langvarig alvorlig lymfopeni (lymfocytall hovedsakelig på $< 0,5 \times$

10⁹/liter i 3,5 år), og dette fikk en dødelig utgang. Etter markedsføring har PML også forekommet ved moderat og mild lymfopeni (>0,5 × 10⁹/liter til <nedre grense for normalområdet, definert av referanseområdet ved det lokale laboratoriet).

I flere tilfeller av PML der undergrupper av T-celler ble bestemt på tidspunktet for PML diagnosen, ble det sett at antall CD8 positive T-celler var redusert til < 0,1 × 10⁹/liter, mens reduksjonen i antall CD4-positive T celler varierte (i området < 0,05 til 0,5 × 10⁹/liter) og korrelerte mer med den totale alvorlighetsgraden av lymfopeni (< 0,5 × 10⁹/liter til <nedre grense for normalområdet). Forholdet CD4 positive/CD8 positive var derfor økt hos disse pasientene.

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

Herpes zoster infeksjoner er rapportert ved bruk av dimetylfumarat. I den langvarige forlengelsesstudien der 1736 pasienter med MS ble behandlet med dimetylfumarat, opplevde 5 % av pasientene ett eller flere tilfeller av herpes zoster, hvorav de fleste var av mild til moderat alvorlighetsgrad. De fleste pasientene, inkludert de som fikk alvorlig herpes zoster infeksjon, hadde lymfocytall over nedre grense for normalområdet. Hos de fleste pasientene som hadde lymfocytall under nedre grense for normalområdet, ble lymfopeni klassifisert som moderat eller alvorlig. Etter markedsføring var de fleste tilfellene av herpes zoster infeksjoner ikke alvorlige og gikk over med behandling. Det er begrenset mengde tilgjengelige data på absolutt lymfocytall hos pasienter med herpes zoster infeksjon etter markedsføring. I tilfeller der det ble rapportert, hadde de fleste pasienter imidlertid moderat (<0,8 × 10⁹/liter til 0,5 × 10⁹/liter) eller alvorlig (<0,5 × 10⁹/liter til 0,2 × 10⁹/liter) lymfopeni (se pkt. 4.4).

Laboratorieavvik

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

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

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

Pediatrik populasjon

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

5

FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Effekter på immunsystemet

I kliniske studier viste dimetylfumarat antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaper. Dimetylfumarat og monometylfumarat (den aktive metabolitten til diroksimelfumarat og dimetylfumarat) forårsaker en betydelig redusert immun-celleaktivering og påfølgende frigjøring av proinflammatoriske cytokiner som respons på inflammatoriske stimuli og påvirker i tillegg lymfocyttenotyper via en nedregulering av proinflammatoriske cytokinprofiler (T_H1, T_H17), og i retning av antiinflammatorisk produksjon (T_H2). Ved behandling med dimetylfumarat i fase 3 studiene

hos MS pasienter (DEFINE, CONFIRM og ENDORSE) ble lymfocytall redusert med gjennomsnittlig ca. 30 % av baselineverdien det første året, med et påfølgende platå.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

Kliniske studier med dimetylfumarat

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

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

I studien DEFINE hadde pasientene følgende medianverdier for karakteristika ved baseline: alder 39 år, sykdomsvarighet 7,0 år, EDSS score 2,0. I tillegg hadde 16 % av pasientene en EDSS score på > 3,5, 28 % hadde ≥ 2 anfall i det foregående året, og 42 % hadde tidligere fått andre godkjente MS behandlinger. I MR kohorten hadde 36 % av pasientene som ble med i studien, Gd+-lesjoner ved baseline (gjennomsnittlig antall Gd+-lesjoner 1,4).

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

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

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

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Dimetyl-fumarat 240 mg to ganger daglig	Placebo	Dimetyl-fumarat 240 mg to ganger daglig	Glatiramer-acetat
Kliniske endepunkter^a					
Antall pasienter	408	410	363	359	350
Årlig anfallshyppighet	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Relativ risiko (95 % KI)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,93)
Andel med anfall	0,461 ^G	0,270***	0,410	0,291**	0,321**
Hasardratio (95 % KI)		0,51 (0,40, 0,66)		0,66 (0,51, 0,86)	0,71 (0,55, 0,92)
Andel med bekreftet 12-ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,271	0,164**	0,169	0,128 [#]	0,156 [#]
Hasardratio (95 % KI)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Andel med bekreftet 24-ukers progresjon av funksjonsnedsettelse	0,169	0,128 [#]	0,125	0,078 [#]	0,108 [#]
Hasardratio (95 % KI)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
MR-endepunkter^b					
Antall pasienter	165	152	144	147	161
Gj.snittlig (median) antall nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner i løpet av 2 år	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Lesjoner, gj.snittlig forhold (95 % KI)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0,46 (0,33, 0,63)
Gj.snittlig (median) antall Gd-lesjoner etter 2 år	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Odds ratio (95 % KI)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Gj.snittlig (median) antall nye T1 hypointense lesjoner i løpet av 2 år	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**
Lesjoner, gj.snittlig forhold (95 % KI)		0,28 (0,20, 0,39)		0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)

^a Alle analyser av kliniske endepunkter var intent to treat; bMR analyse brukte MR kohort

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

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

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

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

Effekt hos pasienter med høy sykdomsaktivitet:

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

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

Kliniske studier med Vumerity

Gastrointestinal tolerabilitet for diroksimelfumarat ble evaluert i en randomisert, multisenter-, fase 3 studie (EVOLVE MS 2) hos 504 voksne pasienter med RRMS. Studien omfattet en 5 ukers dobbeltblind behandlingsperiode med to behandlingsarmer. Pasientene hadde en 1 ukers titreringsperiode og ble randomisert (1:1) til å få diroksimelfumarat 462 mg to ganger daglig (n = 253) eller dimetylfumarat 240 mg to ganger daglig (n = 251). Pasientene hadde følgende medianverdier for karakteristika ved baseline: alder 44 år, sykdomsvarighet 6,0 år, EDSS score 2,5. I denne studien ble gastrointestinal tolerabilitet undersøkt ved bruk av IIGIS (*Individual GI Symptom and Impact Scale*) som evaluerte forekomst, intensitet, symptomdebut, varighet og funksjonell innvirkning av fem individuelle gastrointestinale symptomer: kvalme, oppkast, smerter i øvre abdomen, smerter i nedre abdomen og diaré.

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

Pediatrik populasjon

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

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

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

Linearitet

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

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

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

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

Pediatrik populasjon

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

Rase og etnisitet

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologi

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

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

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

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

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

Genotoksitet

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

Karsinogenese

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

Reproduksjons- og utviklingstoksitet

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

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

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

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

Toksitet hos unge dyr

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

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

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

Kapselskall

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Kaliumklorid
Karragenan

Trykkfarge på kapselen (svart trykksverte)

Skjellakk
Kaliumhydroksid
Jernoksid, svart (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15 november 2021

OPPDATERINGSDATO

11/2021

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

© 2022

Biogen Norway AS

Postboks 4305 - Nydalen

0402 Oslo

Tlf.: 23 40 01 00

